

**OVER DEN INVLOED VAN ADRENALINE
OP HET ROODE BLOEDBEELD**

and Medical Library

W. BAGNAY

OVER DEN INVLOED VAN ADRENALINE
OP HET ROODE BLOEDBEELD

DIT PROEFSCHRIFT WERD BEWERKT IN DE INTERNE KLINIEK VAN HET
WILHELMINA GASTHUIS TE AMSTERDAM, ONDER LEIDING VAN DEN
PROMOTOR PROF. DR. P. FORMIJNE

OVER DEN INVLOED VAN ADRENALINE OP HET ROODE BLOEDBEELD

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
Dr. P. N. U. HARTING, HOOGLEERAAR IN
DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJS-
BEGEERTE, IN HET OPENBAAR TE VER-
DEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT
OP DONDERDAG 10 JULI 1947, DES
NAMIDDAGS TE 2 UUR

DOOR

WILLEM BAGNAY
(GEBOREN TE AMSTERDAM)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aan mijn Ouders

INHOUD.

	Bladz.
INLEIDING	9

HOOFDSTUK I.

VERANDERINGEN IN HET AANTAL ERYTHROCYTEN.

§ I. De rol van de <i>milt</i>	11
§ II. De rol van de <i>lever</i>	19
§ III. De rol van de <i>huid</i>	23
§ IV. De rol van het <i>beenmerg</i>	24
§ V. De rol van het <i>vochttransport</i> tusschen bloed en weefsels	27

HOOFDSTUK II.

VERANDERINGEN TEN AANZIEN VAN DE GROOTTE, VORM EN HAEMOGLOBINE-GEHALTE DER ERYTHROCYTEN.

Algemeen	33
§ I. Veranderingen ten aanzien van het <i>gemiddeld celvolume</i> der erythrocyten	38
a. Veranderingen in den osmotischen druk van het bloed.	
b. Veranderingen in de CO ₂ spanning en in de Ph van het bloed.	
§ II. Veranderingen ten aanzien van den <i>vorm</i> der erythrocyten	61
§ III. Veranderingen ten aanzien van het <i>haemoglobine-gehalte</i> en den <i>kleurindex</i> der erythrocyten	62

HOOFDSTUK III.

OVER DE „OMGEKEERDE WERKING” VAN ADRENALINE.

HOOFDSTUK IV.

METHODIEK EN PROEFUITKOMSTEN.

Bladz.

§ I. Methodiek	75
<i>a.</i> Erythrocyten-, haematocriet- en haemoglobine- bepalingen.	
<i>b.</i> Vriespuntsverlaging.	
<i>c.</i> Het totaal CO ₂ gehalte.	
<i>d.</i> Eiwitbepalingen.	
1. Soortelijkgewicht-methode.	
2. Diaphanometrie.	
<i>e.</i> Ph. bepaling.	
<i>f.</i> Serumijzerbepaling.	
§ II. Proefuitkomsten	90
SAMENVATTING	101
SUMMARY	104
GERAADPLEEGDE LITERATUUR	108

INLEIDING.

*A quoi bon faire des livres pour
cette petite terre, qui n'est guère plus
grande qu'un point.*

Montesquieu.

Wanneer bij een normale gezonde proefpersoon een kleine dosis adrenaline, bijv. $\frac{3}{4}$ mgr. subcutaan wordt ingespoten, treden er belangrijke veranderingen op in het periphere bloed.

Wat de corpusculaire elementen betreft, zien wij in de meerderheid der gevallen een voorbijgaande toeneming van het aantal erythrocyten, thrombocyten en leucocyten. Van de leucocyten is het gebleken, dat de cellen van de myeloïde en de lymfhoïde reeks zich verschillend gedragen en wel in dien zin, dat de lymfhoïde cellen de sterkste toeneming vertoonen.

Van de grootte en van de belangrijkheid der veranderingen geeft onderstaande tabel een indruk.

S. de R. (3)

	erythro's /mm ³	leuco's /mm ³	thrombo's /mm ³	Differentiatie						Totaal		
				eo	bas	staaf	segm	ly	mono	mye- loïde	lym- phoïde	mono
nuchter	4.470.000	7.560	364.000	4	—	6	57	21	12	5065	1588	987
na 5 min.	4.770.000	8.620	351.000	2	—	7	59	26	6	5862	2241	517
„ 10 „	5.490.000	10.560	419.000	9	—	7	46	33	5	6547	3485	528
„ 15 „	5.430.000	12.560	585.000	3	1	10	44	33	9	7285	4145	1130
„ 20 „	5.240.000	13.750	490.000	1	—	7	44	35	13	7050	4813	1787
„ 25 „	4.960.000	12.250	406.000	1	1	9	47	34	7	7228	4165	857
„ 30 „	4.440.000	11.620	427.000	1	—	6	48	35	10	6391	4067	1162
„ 60 „	4.150.000	9.440	309.000	7	1	11	47	30	8	5853	2832	755
„ 120 „	4.430.000	9.620	334.000	—	1	10	55	26	8	6349	2501	770

In groote trekken geven de curves van andere normale proefpersonen een soortgelijk beeld. De grootte van de schommelingen bedraagt voor de erythrocyten..... 200.000 à 1.000.000/mm³
thrombocyten..... 100.000 à 300.000/mm³
leucocyten..... 50 % à 300 %

Omtrent de oorzaken van dit verschijnsel heerscht er onder de diverse auteurs allermintst overeenstemming. Algemeen wordt aan de milt een belangrijke rol toegekend. Deze zou, als reservoir van bloedlichaampjes en thrombocyten, onder invloed van adrenaline, contracteeren en zodoende tot de stijging aanleiding geven. Dit werd nog waarschijnlijker, toen verschillende onderzoekers konden aantonen, dat deze stijging, althans wat de erythrocyten en thrombocyten betreft, niet optreedt bij gesplenectomiseerden. Deze waarnemingen zijn echter ook weer tegengesproken en de mogelijkheid werd geopperd, dat andere organen dan de milt in het spel zouden zijn. De situatie werd nog verwarder, toen in enkele gevallen ook een daling van het aantal erythrocyten werd vastgesteld onder proefomstandigheden, waarbij miltcontractie optrad. Enkele auteurs hebben ook aan vochtuitwisseling via den vaatwand groote waarde gehecht.

In de komende bladzijden zullen alleen de veranderingen ten aanzien van de erythrocyten worden besproken.

HOOFDSTUK I.

VERANDERINGEN IN HET AANTAL ERYTHROCYTEN.

Zooals in het voorgaande reeds even werd aangeduid, wordt aan de rol van de milt een zóó groote beteekenis toegekend voor het tot stand komen van de adrenaline-erythrocytose, dat het gerechtvaardigd is hieraan allereerst uitvoerig aandacht te schenken.

§ I. De milt.

Omtrent de physiologische beteekenis van de milt was, tot aan den tijd van BARCROFT's onderzoekingen (1921) eigenlijk weinig bekend. Wel was de contractabiliteit van de milt reeds in 1849 door R. WAGNER voor het eerst bij den hond vastgesteld en in 1852 door HENLE ook voor den mensch bevestigd (geciteerd naar LAUDA), de beteekenis hiervan voor het geheele organisme was nog niet opgehelderd. Aan J. BARCROFT danken wij de eerste onderzoekingen over de milt als bloedreservoir.

In 1921 begaven J. BARCROFT en zijn medewerkers zich per boot op weg van Londen naar de Andes, om daar onderzoekingen te verrichten over het bloedvolume op groote hoogten. In hun laboratorium hadden zij een methode uitgewerkt, de z.g. CO-methode, die hen in staat stelde het bloedvolume te bepalen. Een gummizak, gevuld met zuurstof en een bepaalde hoeveelheid CO, werd goed afsluitend met neus en mond verbonden en de inhoud eenigen tijd ingeademd. Het CO werd op deze wijze snel door het bloed geadsorbeerd en verdeeld. Uit de hoeveelheid CO, die in een gegeven bloedmonster kon worden aangetoond en uit de totale hoeveelheid ingeademd CO konden zij het bloedvolume op eenvoudige wijze berekenen. Met deze methode hadden zij in Londen voor elk van de deelnemers aan de expeditie een standaard waarde, naar zij meenden voor de laagvlakte, vastgesteld;

het lag in de bedoeling op dezelfde wijze later op grootere hoogten deze bepalingen te herhalen.

Tijdens hun zeereis naar Zuid-Amerika herhaalden zij hun bepalingen en ontdekten, dat de bloedvolumewaarden en ook de haemoglobine-gehalten van dag tot dag toenamen en hun maximum bereikten ter hoogte van het Panama kanaal. Na het passeeren van den evenaar daalden het bloedvolume en het haemoglobine gehalte weer, maar niet geheel tot het Londensche niveau. Het bleek nu dat de curves van de geconstateerde veranderingen parallel liepen met de curve van de gemiddelde temperatuur.

In Londen teruggekeerd herhaalde BARCROFT deze proeven. Twee collegae werden drie dagen lang in een kamer gehouden bij een temperatuur van ongeveer 35° C. En ook nu bleek hem, dat het bloedvolume toenam met de temperatuur.

BARCROFT stelde nu de volgende hypothese op:

Bij toenemende buiten-temperatuur zien wij een uitzetting van de huidcapillairen. Het bloed om deze capillairen te vullen moet elders uit het lichaam komen, maar mag de bloedvoorziening van andere organen niet te kort doen. Er moet dus ergens een „bloedreservoir” zijn, waaruit het lichaam, indien noodig, kan putten.

Hij was dus de eerste, die een onderscheid maakte tusschen een circuleerend bloedvolume en een gedeponeed bloedvolume. Zijn aandacht werd nu op de milt gevestigd en zijn onderzoekingen werden in deze richting voortgezet. Op zeer fraaie wijze kon hij nu het volgende vaststellen:

Wanneer ratten met groote doses CO werden gedood, bleek er een hoog koolmonoxyde gehalte in het bloed te bestaan, terwijl het bloed in de miltpulpa practisch vrij van CO was. Het bloed in de milt was dus onder deze omstandigheden aan de circulatie onttrokken gebleven.

Werden katten, konijnen, caviae en ratten aan een geringere CO-ademhaling blootgesteld (waarbij het periphere bloed slechts voor 20 % verzadigd was) zoodat zij niet stierven, dan was in het miltpulpabloed geheel geen CO aantoonbaar, mits de dieren in volkomen rust verkeerden. Deze feiten vormden dus een sterk argument voor BARCROFT's opvatting, dat het in de milt aanwezige bloed in rusttoestand vrijwel geheel aan de circulatie onttrokken is.

Wanneer door het aanbrengen van agraves in den rand van de milt deze röntgenologisch zichtbaar was gemaakt, dan bleek de milt inderdaad een kleiner volume te krijgen bij arbeid, beweging en bij verbloeding van het proefdier. De sterkste verkleining was na den dood aanwezig.

Uit vergelijking van op deze wijze verkregen oppervlakte-modellen kon hij berekenen, dat de kattenmilt 20 gr. bloed, d.i. $\frac{1}{6}$ de van het totale bloedvolume kan uitpersen.

Merkwaardig is nu BARCROFT's bevinding, dat bij in beweging zijnde proefdieren binnen vijf minuten na toediening der CO reeds koolmonoxyde in het miltpulpabloed wordt aangetroffen. Immers beweging geeft, zooals hij aantoonde, miltcontractie en hiermee is het binnendringen van CO in de miltpulpa niet verklaard. Hiertoe zou aangenomen moeten worden, dat de miltcontractie zeer spoedig door een verslapping gevolgd wordt (waarover hij echter geen mededeelingen doet) met opneming van erythrocyten uit de bloedbaan in de pulpa en wel tijdens het voortduren der beweging, óf men zou moeten aannemen, en dit is waarschijnlijker, dat de bloedsomloop door de milt in rust een gesloten circulatie is en dat deze in toestand van beweging een open circulatie wordt. (Zie bij HUECK).

Bij latere onderzoekingen van J. BARCROFT en J. G. STEPHENS (1927 tot 1928) met een verfijnde techniek, waarbij bij honden de milt door een celluloidvenster in den buikwand werd bekeken, of operatief buiten den buikwand werd gebracht (z.g. extracutaneous spleen) toonde hij aan, dat de hondenmilt door inspanning, verbloeding, maar vooral na den dood tot een half à een derde van haar grootte kan verkleinen, wat overeenkomt met uitpersing van 18 % van het totale bloedvolume.

Door puncties in de pulpa van deze extracutaneous spleen kon hij aantoonen, dat het bloed in de milt geconcentreerd als een erythrocytenpap aanwezig is. Volgens J. BARCROFT en L. T. POOLE (1927) zou de verhouding van het aantal erythrocyten in de miltpulpa staan tot dat in de peripherie als 3 : 2. Wanneer de milt zich dadelijk na contractie weer vulde, waren er geen verschillen meer aantoonbaar. Pas nadat eenige tijd verstreken was, waarin de milt kleine contractiegolven vertoonde, gedurende welke plasma of lymfhe uitgeperst zou worden, vonden zij weer een concentratie van de erythrocyten.

Hiermede kon BARCROFT dus verklaren, dat miltcontractie aanleiding geeft, zoowel tot een grooter circuleerend bloedvolume als tot een toeneming van het aantal erythrocyten per mm^3 en van het haemoglobine gehalte in het periphere bloed.

Omstreeks denzelfden tijd werd ook van anatomische zijde, vooral door het werk van W. HUECK en A. OBERNIEDERMAYR onze kennis over de milt verrijkt. De bijzondere sponsachtige bouw van de miltpulpa, bestaande uit tal van kamertjes en vakjes, z.g. Flutkammern was met de functie van de milt als bloedreservoir goed in overeenstemming.

Reeds vóór BARCROFT's tijd hadden o.a. E. C. SCHNEIDER en L. C. HAVENS gevonden, dat het aantal erythrocyten/ mm^3 in korten tijd groote schommelingen kan vertoonen. Zoo vonden zij bij menschen na inspanning een toeneming van 200.000 à 1.200.000 erys/ mm^3 evenals bij plotselingen overgang van den proefpersoon naar groote hoogte.

Na BARCROFT's onderzoekingen vonden ook anderen onder verschillende proefverhoudingen bij mensch en dier een toeneming van het aantal erythrocyten per mm^3 , welk verschijnsel nu geheel, of voornamelijk, aan miltcontractie werd toegeschreven. Het bleek dezen onderzoekers, dat miltconcentratie en erythrocytose niet alleen optreden na inspanning en spierarbeid, maar ook in andere gevallen, waarbij het lichaam grootere behoefte heeft aan zuurstof of waarbij het verloren gegaan bloed moet compenseeren, zooals b.v. na aderlating en acute haemorrhagie, asphyxie en CO-intoxicatie, verminderden luchtdruk, resp. oponthoud op groote hoogten, emotie, kortom toestanden, waarbij het levende organisme in reactie komt op de buitenwereld, toestanden dus, waarbij de sympathische innervatie overweegt. Geen wonder dus, dat ook na inspuiting van adrenaline, het sympathicus hormoon bij uitstek, dezelfde verschijnselen werden beschreven. Een aantal auteurs en hun resultaten mogen nu eerst de revue passeeren.

A. SCHEUNERT en FR. KRZYWANIEK vonden bij paarden vijf minuten na een galop een sterke toeneming van de haematocriet ($31\frac{1}{2}\%$ tot $41\frac{1}{2}\%$) en van het erythrocytegehalte (6,01 tot 8,04 miljoen/ mm^3). Na rust daalden deze waarden weer tot ongeveer het uitgangspunt. Daar zij meenden, dat deze toeneming afkomstig was van erythrocyten uit de milt, herhaalden zij deze proeven bij honden vóór en na splenectomie. Terwijl zij vóór dezen ingreep een groot verschil tusschen de rustwaarde i.c. diepe narcose en beweging vonden, konden zij na de splenectomie geen verandering van beteekenis meer vaststellen.

De mogelijkheid van bloedindikking als oorzaak voor het totstandkomen der erythrocyten-toeneming verwierpen zij, daar in dat geval 25—30 % van de erythrocytenvrije bloedvloeistof uit de vaten zou moeten treden.

J. J. IZQUIERDO en W. D. CANNON gebruikten jonge katten, die zij aan emotie blootstelden, door hen in nabijheid van een blaffenden hond te brengen. Zij zagen dadelijk hierna een sterke stijging van het aantal erythrocyten (ca. 20 %). Na tien minuten was de rustwaarde ongeveer weer bereikt. Ook zij concludeerden, mede uit hun verdere proeven, dat de milt als stapelplaats van erythrocyten verantwoordelijk is voor deze „emotional polycythemia”. Ook zij achtten bloedindikking niet waarschijnlijk, omdat de duur tusschen de emotie en het maximale effect slechts één minuut bedraagt; naar hun meening is deze tijd te kort voor een belangrijk vochttransport.

E. ABDERHALDEN en G. ROSKE vonden eveneens een toeneming van het aantal erythrocyten bij honden na inspanning, tenminste als de dieren tevoren rustig waren. Bij ontmilte honden had lopen geen toeneming van het aantal erythrocyten ten gevolge. Werd adrenaline intraveneus toegediend, dan zagen zij bij normale honden een duidelijke toeneming van het haemoglobinegehalte en van het aantal erythrocyten (400.000—1.100.000/mm³); echter ook, zij het in mindere mate bij ontmilte honden (100.000—200.000/mm³).

L. BINET en ARNAUDET vergeleken het arterieele bloed uit de art. carotis of art. femoralis met het bloed uit de vena lienalis gedurende de contractie van de milt. Zij vonden erythrocytenwaarden in de vena lienalis, die bijna dubbel zoo groot waren als die uit het arterieele bloed. Ook L. BINET, A. STROHL en B. FOURNIER schrijven de polyglobulie, die optreedt op groote hoogte of bij lagen luchtdruk toe aan samentrekking van de milt.

E. LAUDA geeft in een uitgebreid literatuur overzicht tevens zijn eigen soortgelijke ervaringen weer.

Ook ED. BENHAMOU vermeldt in een uitvoerige monographie over het functioneele miltonderzoek het optreden van erythrocytose bij menschen na aderlating, apnoe volontaire, angst en adrenaline injectie, welk effect bij gesplenectomiseerden achterwege blijft.

Toch bestaat er, ten aanzien van de rol van de milt in de totstandkoming dezer erythrocytose niet zulk een eenstemmigheid als boven-

staande gegevens zouden doen vermoeden. A. RADOSAVLJEVIĆ en M. SEKULIĆ vonden namelijk, dat bij inspuiting van 1 cc. adrenaline 1 : 1000 bij normale gezonde menschen meestentijds een stijging van 400.000 à 1.000.000 erythro's/mm³ optrad. Zij vonden echter één keer een daling van 200.000. Bij normale honden werd eveneens een toeneming van 400.000 à 1.500.000 erythro's/mm³ gevonden, terwijl bij laparotomie de milt inderdaad kleiner bleek te worden. Bij een malariapatient echter zagen zij eenmaal een daling van het aantal erythro's van 3,6 op 3,2 miljoen, terwijl toch de milt palpatorisch kleiner werd. Ook in andere gevallen vonden zij geen paralleliteit tusschen den graad van miltverkleining en de toeneming van het aantal erythro's in de peripherie. Zoo constateerden zij eenmaal een stijging van 3,3 op 4,1 miljoen erythro's bij een malariapatient met gelijkblijving van de grootte van de milttumor. Hun grootste stijgingen zagen zij bij patienten met atrophische levercirrhose (van 4,85 op 6,85, van 4,50 op 7,00 miljoen erythro's/mm³ en soms nog meer). In deze gevallen was de verkleining van de milt meestal zeer gering, hetgeen ook eenmaal bij laparotomie voor de operatie volgens TALMA à vue kon worden bevestigd. Wel vonden deze schrijvers bij de meeste van hun gesplenectomiseerde patienten een geringere adrenaline-erythrocytose dan vóór de operatie en soms zelfs een geringe vermindering. Soms echter ook een normale stijging (3,4 op 5 miljoen en 4,0 op 4,5 miljoen).

Bovendien vergeleken zij bij proefdieren en bij patienten, die voor miltexstirpatie ter operatie kwamen de erythrocytenwaarde in het vena lienalis bloed en in de peripherie vóór en na adrenaline injectie. Hierbij bleek, dat in beide vaatgebieden het aantal erythro's meestal stijgt, maar nu eens meer in de peripherie, dan weer meer in de vena lienalis. In de meerderheid der gevallen was zelfs de toeneming in de peripherie grooter dan in de vena lienalis. Hierbij dient echter te worden opgemerkt, dat zij geen curve maakten van de stijgingen en dalingen, maar slechts één bepaling vóór adrenaline-injectie en één hoogstens twee bepalingen 5 resp. 15 minuten ná adrenaline injectie verrichtten, zoodat de mogelijkheid bestaat, dat zij het hoogtepunt van de stijging in het milt-vene bloed hebben gemist.

Tevens moet men er rekening mee houden, dat deze proeven onder narcose zijn verricht en dat de narcose een belangrijken invloed kan hebben op den contractietoestand van de milt. Het aantal erythrocyten in het vena lienalisbloed vóór de adrenaline-injectie geeft dus niet een

rustwaarde weer, maar is reeds beïnvloed door de narcose en de manipulaties gedurende de operatie.

De beteekenis van de verschillende narcotica voor den contractietoestand van de milt wordt in de monografie van LAUDA besproken. Hij vermeldt, dat pernocton de milt tot contractie brengt, dat chloroform de grootte van de milt niet beïnvloedt, evenmin als aether, (die misschien een lichte verkleining geeft) en dat chloralose en amylal de milt doen dilateeren.

Hoewel deze schrijvers de rol van de milt voor het tot stand komen van de erythrocytose niet willen ontkennen, besluiten ze uit hun onderzoekingen, dat de milt toch niet de eenige bron kan zijn. Om uit het al of niet optreden van adrenaline-erythrocytose een klinische miltagnostiek op te bouwen, zooals bijv. BENHAMOU dat doet, lijkt hun dan ook niet gerechtvaardigd.

Verder deed zich de vraag voor of uit de volume verandering van de milt, in verband met haar grootte, wel de geheele erythrocytenstijging verklaard kan worden. Zooals boven reeds beschreven, toonden J. BARCROFT en J. G. STEPHENS aan, dat de hondenmilt zich tot een half à een derde van haar grootte kan verkleinen, hetgeen zou neerkomen op een uitpersing van 18 % van het totale bloedvolume. Daar bovendien de miltpulpa de erythrocyten geconcentreerd bevat, kan bij honden door miltcontractie een duidelijke periphere erythrocyten-toeneming verklaard worden. De menschelijke milt echter is een relatief klein orgaan. Voor de normale miltgrootte geven de patholoog-anatomen verschillende waarden op (L. ASCHOFF 115 gr., A. J. P. VAN DEN BROEK, J. BOEKE en J. A. J. BARGE 150 tot 220 gr., H. T. DEELMAN 100 tot 200 gr.). Het is waarschijnlijk, dat gedurende het leven het gewicht van de milt wel wat hooger zal liggen, want er bestaat een belangrijke post-mortale miltcontractie, maar het is niet waarschijnlijk, dat een normale menschelijke milt meer dan 200 cc d.i. 1/20ste van het totale bloedvolume kan uitpersen. Zelfs indien het uitgeperste bloed dubbel zoo geconcentreerd zou zijn als het periphere, dan is nog slechts maximaal een toeneming van 5,00 op 5,24 miljoen/mm³ te verwachten. In de meerderheid der gevallen echter is de toeneming veel grooter (varieerend van 200.000—1.000.000/mm³).

In 1941 hebben F. KIENLE en V. MALAMANI nog eens kwantitatief en kwalitatief het door adrenaline uit de milt uitgeperste bloed door punctie van de miltvene nagegaan. Zij vinden, dat het miltvene bloed na miltcontractie inderdaad meer erythrocyten kan bevatten, maar

zij besluiten toch, dat de toeneming in de peripherie slechts zeer gedeeltelijk hierop is terug te voeren; er moeten volgens hen of nog andere bloeddepots of vloeistofbewegingen een rol spelen.

Hieronder mogen nu eerst enkele eigen curves volgen, die uit een grooter aantal zijn gekozen. Voor de methodiek der bepalingen, de voorbereiding der patiënten en andere gegevens zij verwezen naar hoofdstuk IV. De eerste drie curves zijn afkomstig van personen zonder objectieve afwijkingen; de volgende twee hebben een groote milt, de laatste drie zijn miltloos.

Kl. H. (2) (normaal).

	erythrocyten/mm ³
nuchter	4.450.000
na 5 min. ...	4.540.000
„ 10 „ ...	4.650.000
„ 15 „ ...	4.690.000
„ 20 „ ...	4.960.000
„ 25 „ ...	4.950.000
„ 30 „ ...	4.950.000
„ 60 „ ...	4.720.000
„ 120 „ ...	4.310.000

S. de R. (3) (normaal).

	erythrocyten/mm ³
nuchter	4.470.000
na 5 min. ...	4.720.000
„ 10 „ ...	5.490.000
„ 15 „ ...	5.430.000
„ 20 „ ...	5.240.000
„ 25 „ ...	4.960.000
„ 30 „ ...	4.440.000
„ 60 „ ...	4.150.000
„ 120 „ ...	4.430.000

K. (12) (normaal)

	erythrocyten/mm ³
nuchter	4.960.000
na 15 min.	5.240.000
„ 30 „	5.250.000
„ 45 „	5.060.000

Sch. I (4) (groote milt).

	erythrocyten/mm ³
nuchter	1.570.000
na 5 min.	1.610.000
„ 10 „	2.190.000
„ 15 „	2.740.000
„ 20 „	2.660.000
„ 25 „	2.290.000
„ 30 „	2.190.000
„ 60 „	1.830.000

v. Dr. (5) (groote milt).

	erythrocyten/mm ³
nuchter	3.040.000
na 7½ min.	3.230.000
„ 15 „	3.570.000
„ 22½ „	3.990.000
„ 30 „	3.360.000
„ 60 „	3.300.000
„ 120 „	3.080.000

Jac. (1) (miltloos).

	erythrocyten/mm ³
nuchter	2.210.000
na 5 min.	2.210.000
„ 10 „	2.310.000
„ 17½ „	2.330.000
„ 27½ „	2.310.000
„ 40 „	2.300.000
„ 60 „	2.280.000
„ 120 „	2.260.000

Eik. (7) (miltloos).

	erythrocyten/mm ³
nuchter	3.680.000
na 10 min. ..	3.930.000
„ 17½ „ ..	4.120.000
„ 27½ „ ..	4.080.000
„ 40 „ ..	4.150.000
„ 60 „ ..	4.190.000

Brma. I (6) (miltloos).

	erythrocyten/mm ³
nuchter	5.560.000
na 10 min. ..	6.020.000
„ 17½ „ ..	6.150.000
„ 25 „ ..	6.400.000
„ 40 „ ..	5.830.000
„ 60 „ ..	5.630.000

Uit deze gegevens en uit die van andere personen, vermeld in Hoofdstuk IV blijkt, dat bij normale proefpersonen, herstellenden of bij patiënten, die ter observatie kwamen zonder dat er belangrijke afwijkingen aan de milt of bloedbereidende organen werden vastgesteld, na subcutane injectie van $\frac{3}{4}$ mgr. adrenaline een toeneming van het aantal erythrocyten kan optreden van wisselende grootte (100.000—1.000.000). De top van de stijging ligt meestal tusschen de 15 en 30 minuten. Ook patiënten met ziekten gepaard gaande met een groote, al of niet duidelijk contractiele milt vertoonden een duidelijke meestal wat sterkere stijging van het aantal erythrocyten. Bij een drietal miltlooze patiënten werd in één geval een ongeveer gelijkblijvend aantal erythro's gevonden; in twee gevallen echter trad een duidelijke stijging op, die niet wezenlijk verschilde van die bij normale personen.

Wanneer wij ons voorloopig tot deze gegevens bepalen, dan volgt uit de proeven bij miltloozen, dat de milt niet de eenige factor kan zijn voor het tot stand komen van de adrenaline-erythrocytose bij den mensch. Eventueel aanwezige en bij de operatie niet verwijderde bij-milten bereiken nooit een dusdanigen omvang, dat zij een zóó belangrijke stijging zouden kunnen veroorzaken.

Van de andere organen, die als bloedreservoir zouden kunnen dienen of anderszins aan de erythrocyten veranderingen na adrenaline-toediening deel zouden kunnen hebben, komt allereerst de lever voor nadere beschouwing in aanmerking.

§ II. De lever.

Belangrijke onderzoeken over de lever zijn verricht door de Weensche school onder H. MAUTNER en F. J. PICK. Deze onderzoekers werkten met histamine, pepton en andere shockgiften. Zij konden aan-

toonen, dat de lever, bij het totstandkomen van den histamine-shock bij den hond een belangrijke rol speelt; terwijl de bloeddruk daalt, neemt het levervolume belangrijk toe. Zij verklaarden dit verschijnsel door de shock-vergiften op te vatten als krampgiften van de gladde vaatmusculatuur, zooals van de lever-, darm- en longvaten, maar speciaal van de afvoerende levervenen (zoogenaamde „Lebersperre”). De afvloed van bloed uit de lever zou hierdoor belemmerd worden, waardoor eenerzijds het levervolume zou toenemen, anderzijds door de verminderde venous return een slechte vulling van het hart met een daarop volgende bloeddrukdaling zou optreden. Aanvankelijk meenden zij, dat dit levermechanisme een eigenschap van de carnivoren was en bij herbivoren zou ontbreken.

De door MAUTNER en PICK op grond van hun experimenten vermoede Lebersperre kreeg een anatomisch substraat door de onderzoeken van L. B. AREY en J. P. SIMONDS. Deze onderzoekers vonden in den wand van de hepatische venen van den hond (carnivoor) een relatief zeer groote hoeveelheid gladde spiervezels, die een belemmering van den bloedafvoer uit de lever kunnen geven, indien zij onder invloed van het shockvergif in spasme geraken. Bij het konijn (herbivoor) zijn de shockverschijnselen anders. Daar staat de expiratoire dyspnoe op den voorgrond. Bij deze dieren bleken de bronchiolen zeer spierhoudend te zijn. Later bleek echter, dat ook bij niet-carnivoren in meerdere of mindere mate een ophooping van gladde spiervezels in de levervenen en een „Sperrmechanisme” aanwezig kunnen zijn, terwijl anderzijds dit Sperrmechanisme bijv. bij de kat (carnivoor) ontbreekt. De scheiding tusschen het gedrag van herbivoren en carnivoren ten aanzien van deze „Sperre” heeft men dan ook laten vallen.

Nog verschillende andere auteurs hebben nadien het bestaan van deze Lebersperre bevestigd en op het verband met de sterk uitgesproken gladde musculatuur van de venae hepaticae gewezen.

H. ELIAS en A. FELLER toonden aan, dat ook in de vena hepatica van de menselijke levers een vernauwing kan ontstaan ter plaatse waar deze vene in de vena cava uitmondt, wederom berustende op een plaatselijke toeneming van de gladde spieren.

H. H. DALE, W. BAUER, L. T. POULSSON en D. W. RICHARDS vonden hetzelfde bij den hond en zij vermeldde, dat de richting der spiervezels overwegend longitudinaal was en dat er van een circulair verloopende sphincter niets viel te bemerken.

Ook H. POPPER vond in de *venae hepaticae* van den hond een sterken mantel van glad spierweefsel, waarvan de longitudinaal verloopende vezels in kolommen gerangschikt waren. Waren deze kolommen in gecontraheerden toestand (zooals bijv. in de levers van aan histamineshock gestorven dieren) dan veroorzaakten zij een uitstulping van de intima in het lumen, zoodat dit laatste er stervormig ging uitzien en zelfs bijna werd afgesloten. De lymphespleten rond den venawand zijn dan wijd gevuld, hetgeen in overeenstemming is met de ervaring, dat er bij histamineshock een toegenomen lymphestroom in den ductus thoracicus bestaat. De wand van de vena porta was in veel geringer mate van gladde spiervezels voorzien. Bij de kat, waarbij het Sperrmechanisme ontbreekt, bleek de bouw van de levervenen geheel anders te zijn. De sterke gladde musculatuur ontbrak hier en de wand was meer uit bindweefsel en elastische vezels opgebouwd. Bij den mensch is de toestand ongeveer gelijk aan dien bij de kat. In tegenstelling dus met ELIAS en FELLER vindt hij geen plaatselijke vermeerdering van gladde spiervezels aan de uitmonding van de *venae hepaticae*. Toch acht POPPER het op grond van zijn anatomische onderzoekingen mogelijk, dat de spaarzame spiervezels een vernauwing kunnen geven ter plaatse van de uitmondingen der kleine dunwandige venetakken in de grootere venen. Hij neemt dan ook aan, dat een, hoewel zwakke, belemmering van de leverdoorstrooming bij den mensch mogelijk is.

Terwijl er nu eenerzijds pharmaca bestaan, zooals histamine en pepton, die dit Sperrmechanisme tot contractie brengen, anderzijds bleek het, dat adrenaline deze barrière weer kan opheffen. H. H. DALE, W. BAUER, L. T. POULSSON en D. W. RICHARDS hebben in hun doorstroomingsproeven aan overlevende hondenlevers dit Sperrmechanisme en het openen ervan door adrenaline aangetoond. Toevoeging van adrenaline aan de doorstroomingsvloeistof deed een sterke toeneming van den bloedafvoer uit de lever ontstaan met gelijktijdig afnemen van het levervolume. Histamine had het omgekeerde effect. DALE en medewerkers meenen eveneens, dat het Sperrmechanisme aan de uitmonding van de vena hepatica in de vena cava inferior is gelocaliseerd. Verwijderden zij n.l. den spiermantel van de vena hepatica van de hondenlever, dan konden zij het Sperrmechanisme niet meer aantoonen; bij de kat en de geit was ook zonder dit ingrijpen het Sperrmechanisme niet of nauwelijks aantoonbaar. Aan de physiologische

betekenis van deze Lebersperre hechten DALE en medewerkers groote waarde. Gedurende de digestie zouden geringe hoeveelheden peptonachtige stoffen met het portale bloed de lever bereiken en een toeneming van de levergrootte bewerkstelligen. Moet het gestapelde bloed weer aan de circulatie worden toegevoerd indien dit b.v. voor spierarbeid noodig is, dan gebeurt dit door sympathische impulsen en adrenaline. Schrijvers meenen, dat het geheele mechanisme van dezen gezichtshoek uit bezien, zoo goed aangepast is aan de regeling van het stroomende bloedvolume, dat de onmogelijkheid om deze Lebersperre bij andere dieren aan te toonen meer verwondering wekt, dan het aantoonen ervan bij den hond.

H. REIN, W. GRAB en S. JANSSEN konden met een geheel andere, zeer elegante techniek, n.l. met hun Thermostrumhr deze waarnemingen bevestigen. Met deze methode verrichtten zij bij honden een doorlopende onbloedige meting van de doorbloeding van de vena cava inferior thoracalis, de vena cava inferior abdominalis (tusschen lever en nieren), de vena porta en de leverarterie. Onder normale omstandigheden was de totale bloedafvoer uit de lever, weergegeven door het verschil van vena cava inferior thoracalis en abdominalis vrijwel gelijk aan de totale invloeiing in de lever, weergegeven door de som van vena porta en arteria hepatica: een bewijs voor de betrouwbaarheid der techniek. Bij inspuiting van adrenaline echter bleek er bij 44 waarnemingen steeds een veel grootere uitstrooming uit de lever te bestaan dan er instroomde. Volgens hen overtreft de hoeveelheid bloed, die de lever na adrenaline-injectie in de circulatie kan uitstorten verre die van de milt. De grootste hoeveelheid, die zij vonden was 250 cc d.i. 59 % van het ontbloede levergewicht.

Uit het voorgaande is het duidelijk, dat de lever vrij groote hoeveelheden bloed tijdelijk in zich kan bergen en onder invloed van adrenaline weer in de circulatie kan brengen. Voor den hond is dit zeker, voor den mensch mogelijk. De lever zal dus op deze wijze het circuleerend bloedvolume kunnen doen toenemen. Of het tijdelijk in de lever stagneerende bloed daar ook geconcentreerder aanwezig is, en dus aanleiding kan geven tot een toeneming van het aantal erythrocyten per mm³ daaromtrent zijn mij geen gegevens bekend. De verwijde lymphesvaten in de lever en de toegenomen lymphestroom in den ductus thoracicus in gevallen van stuwung in het levergebied zouden dit wel doen vermoeden. De mogelijkheid, dat de lever een rol speelt bij het

tot stand komen van de adrenaline-erythrocytose moet dus, ook bij den mensch, worden overwogen.

§ III. De huid.

De functie van de huid als bloedreservoir is speciaal door E. WOLLHEIM bestudeerd. Aan de huid van den volwassen mensch onderscheidt hij twee soorten capillairen t.w. meerdere subpapillaire capillairnetwerken en hiervan aftakkende capillairslingers, die naar de papillen gaan en voor de voeding van de huid zorgen. Met de capillairmicroscop bekeken bleek hem, dat de vullingstoestand van dit capillairsysteem sterk kan wisselen. Bij een bleeke huid is dit vaatsysteem niet of nauwelijks te zien, terwijl het sterk verwijd en gevuld is bij een cyanotische huid, onverschillig of deze cyanose tot stand komt door een locale acrocyanose, bij een cutis marmorata of bij een cardiale cyanose. De eigenschap van dit capillairsysteem, om nu eens meer, dan weer minder sterk met bloed gevuld te zijn, opende volgens WOLLHEIM de mogelijkheid, dat in dit gebied vrij groote hoeveelheden bloed tijdelijk aan de circulatie kunnen worden onttrokken. Hij meende dit te bewijzen, door met de kleurstofmethode de hoeveelheid circuleerend plasma te bepalen (en uit de haematocrietwaarde nu tevens de circuleerende hoeveelheid bloed) bij patiënten met bijv. een sterke acrocyanose. Hij vond dan subnormale waarden, bijv. 3100 cc. bloed (normaal 4600—5600). Bij patiënten met een vasoneurose die in liggende houding bleeke extremiteiten en na een uur zittende houding cyanotische extremiteiten hadden, vond hij ook een sterke afneming van het circuleerend bloedvolume (bijv. 4157 cc. liggend tegenover 3670 cc. zittend). WOLLHEIM besluit hieruit, dat dit verschil berust op het in de cyanotische capillairen opgestapelde, aan de circulatie onttrokken bloed. Het is echter de vraag, of dit bloed onveranderd, als zoodanig, ligt opgestapeld, want bij een stase in de capillairen kan door den toegenomen hydrostatischen druk vocht uit de vaten treden en door vermindering van het plasmavolume bloedindikking geven. WOLLHEIM zelf geeft aan, dat de erythrocytenwaarde voor de cyanotische huidgebieden aanzienlijk hooger kan zijn, dan de waarde in de huid van normale kleur (bijv. 5.000.000 voor bleeke huid t.o.v. 6.100.000 voor cyanotische huid).

J. BARCROFT, A. BENATT, C. E. GREESON en Y. NISIMARU toonden met de CO methode aan, dat de bloedstroom door de cyanotische

huid aanzienlijk verlangzaamd is. Op grond van deze onderzoeken werd het noodig, het begrip bloeddepôt nader te definieeren. Volgens BARCROFT is een bloeddepôt een orgaan, dat belangrijke hoeveelheden bloed kan bevatten, die niet noodig of althans tijdelijk niet noodig zijn voor het eigen metabolisme van dat orgaan en welke hoeveelheden bloed verplaatst kunnen worden naar andere organen, indien deze daaraan behoefte hebben. Met deze definitie zijn twee extreme mogelijkheden denkbaar, waartusschen overgangen kunnen bestaan:

- a. een orgaan, waarin het bloed bewaard wordt, stagneerend in sinus en divertikels, geheel gescheiden van den bloedstroom en
- b. een orgaan, dat een veel ruimere bloedvoorziening heeft dan voor zijn eigen stofwisseling noodig is, met een breed vasculair bed en wijde arteriolen, waarin het bloed overvloedig stroomt. Contractie van zulk een orgaan zou dan vanzelf aanleiding geven tot uitdrijving van de overvloedige hoeveelheid bloed naar het veneuze systeem, terwijl het orgaan zelf bleek en bloedeloos zou achterblijven.

De milt zou volgens deze definitie een bloeddepôt van de eerste orde, de lever en de huid bloeddepôts van de tweede orde zijn.

Wanneer door adrenalinewerking constrictie van de huidcapillairen optreedt, kan dit dus aanleiding geven tot een toeneming van het circuleerend bloedvolume en voorzooover het cyanotische huid betreft, tot een stijging van het aantal erythrocyten per mm^3 .

§ IV. Het Beenmerg.

Dat subcutane injectie van adrenaline bij den mensch en ook bij het dier, behalve tot veranderingen in het aantal erythrocyten, ook aanleiding geeft tot toeneming van het aantal witte bloedcellen, werd reeds in de inleiding medegedeeld. H. E. MARTIN vindt, dat het totale aantal leucocyten na subcutane adrenaline-injectie 10—200 % stijgt, gemiddeld 53.1 % maar dat dit voor de polynucleairen gemiddeld 30.5 % bedraagt en voor de lymphocyten 116.9 %. Bij gesplenectomiseerden vindt hij vrijwel hetzelfde. Vóórdien was reeds door P. SCHENK in 1920 en later door C. H. BEHR in 1939 eveneens een sterkere stijging van het aantal lymphocyten dan van de myeloïde cellen gevonden. Bovendien vonden beide onderzoekers, dat ontmilde personen zoowel vóór als na de splenectomie vrijwel dezelfde reactie vertoonden. Al heerscht er omtrent den oorsprong van deze leucocytose nog allerminst

eenstemmigheid, de oorspronkelijke opvatting, dat uitpersing van de milt voor dit verschijnsel aansprakelijk moest worden gesteld, is wel verlaten. MARTIN ziet nog enkele andere oorzaken onder het oog. Herintrede in de bloedbaan van aan den capillairwand klevende leucocyten verwerpt hij, daar de polynucleairen meer aan den vaatwand kleven dan de lymphocyten en in dat geval de polynucleairenstijging dus de grootste zou moeten zijn. Ook indikking van het bloed door uittreding van vocht uit de vaten naar de weefsels kan volgens hem niet de eenige oorzaak zijn, daar in dat geval alle witte cellen in gelijk percentage zouden moeten stijgen.

MARTIN neemt een dubbel mechanisme aan. Hij acht uitpersing van de lymphklieren, wier gladde spiervezels onder invloed van adrenaline zouden contraheeren, de waarschijnlijkste bron voor de lymphocytosis. De versnelde bloedstroom, door versterkte hartactie en hogere bloeddruk, zou z.i. een uitspoeling van het beenmerg geven, met uitstrooming van polynucleairen en overige cellen uit het beenmerg.

Ook BEHR ziet in de adrenalineleucocytosis een uiting van directe werking op het beenmerg. Bij een viertal patienten met agranulocytose, aplastische anaemie en panmyelophthisis berustte de toeneming van de witte bloedcellen alleen op vermeerdering van het aantal lymphocyten. Het aantal neutrophielen bleef constant en zeer laag. Bij lymphatische leucaemie vond hij toeneming van de lymphatische cellen met gelijkblijving van de neutrophielen; bij de myeloide leucaemie toeneming van de myeloide cellen met gelijkblijving van het aantal lymphocyten.

Uit deze onderzoeken is het wel waarschijnlijk, dat de polynucleairen onder invloed van adrenaline uit het beenmerg in de circulatie kunnen komen. Zou dit nu ook voor de erythrocyten niet mogelijk zijn? Dit is zeer moeilijk na te gaan, omdat de jonge erythrocyten, die pas uit het beenmerg komen, op het oog niet te onderscheiden zijn van de erythrocyten, die reeds in de circulatie zijn. Een lichte toeneming van de reticulocyten onder invloed van adrenaline-injectie werd wel door ED. BENHAMOU beschreven.

Twee eigen gevallen van patienten met normoblasten in het periphere bloed zijn in dit geval belangrijk.

Patient SCH. I (4) was lijdende aan myelosclerose. De milt was zeer groot; het beenmerg heel arm aan alle elementen zoowel van de roode als van de witte reeks. Na adrenaline-injectie bleek de milt palpatorisch duidelijk te contraheeren, waarbij een zeer sterke stijging van het aantal

erythrocyten optrad, terwijl de normoblasten slechts een veel geringere toeneming vertoonden.

Bij Patiënt JAC. (1) was ongeveer zes jaar geleden, elders, wegens het vermoeden van milttuberculose splenectomie verricht. Na de miltextirpatie zijn recideveerende darmbloedingen opgetreden, die herhaalde opnemingen in het ziekenhuis en vele transfusies noodzakelijk maakten. Ten tijde van onze klinische observatie was het beenmerg zeer rijk aan jonge roode cellen, terwijl ook het periphere bloed vaak enkele kernhoudende erythrocyten bevatte. Enkele dagen na zulk een darmbloeding nam dit aantal kernhoudende cellen in het periphere bloed sterk toe. Uit de ter beschikking staande gegevens blijkt niet of reeds vóór de miltextirpatie een erythroblastose van het beenmerg bestond of dat deze in de geëxtirpeerde milt aanwezig was. De onderstaande adrenalineproef werd nu zes dagen na zulk een darmbloeding verricht. Uit de gegevens zien wij, dat er een sterke stijging van de kernhoudende erythrocyten optreedt, terwijl het aantal niet-kernhoudende vrijwel onveranderd blijft.

Sch. I (4)

	erythrocyten	kernh. roode
nuchter	1.570.000	143
na 5 min.	1.610.000	82
„ 10 „	2.190.000	74
„ 15 „	2.740.000	150
„ 20 „	2.660.000	145
„ 25 „	2.290.000	—
„ 30 „	2.190.000	196
„ 60 „	1.830.000	76

Jac. (1)

	erythrocyten	kernh. roode
nuchter	2.210.000	10.600
na 5 min.	2.210.000	13.900
„ 10 „	2.310.000	18.100
„ 17½ „	2.330.000	18.300
„ 27½ „	2.310.000	18.200
„ 40 „	2.300.000	15.600
„ 60 „	2.280.000	16.400
„ 120 „	2.260.000	11.800

In het eerste geval, dus bij een aan roode elementen arm beenmerg, vinden wij een geringe stijging van de kernhoudende roode cellen; in het tweede geval, bij een aan roode cellen zeer rijk beenmerg, een sterke stijging van normoblasten.

Met eenige voorzichtigheid kan dan ook hieruit misschien geconcludeerd worden, dat de toeneming van kernhoudende erythrocyten afkomstig is van inwerking op het beenmerg. Het is echter ook mogelijk, ook in de gevallen van BEHR, dat de heele reactie buiten het beenmerg om gaat en berust op een uitstrooming uit de extra-ossale haarden van haematopoëse. (Dit zou in overeenstemming zijn met de theorie van ROHR).

Hoe dit ook zij, voor de niet-kernhoudende erythrocyten is het onwaarschijnlijk, dat de toeneming op inwerking op het beenmerg zou berusten want er blijkt geen parallel te bestaan tusschen de curves van de kernhoudende en niet-kernhoudende erythrocyten. In het geval van den eerstgenoemden patiënt zou deze discongruentie kunnen berusten op de overheerschende rol van de extreem groote milt. Voor het tweede geval echter is het niet goed te begrijpen, dat het beenmerg wel in groote getale onrijpe kernhoudende erythrocyten zou loslaten (72 % stijging) en geen rijpe erythrocyten.

Er is echter nog een andere mogelijkheid n.l. dat de door het beenmerg nieuw gevormde erythrocyten normaliter, zoolang ze niet voor het zuurstof transport noodig zijn, in het beenmerg opgestapeld blijven en nu onder invloed van adrenaline worden vrijgemaakt. In het tweede geval van den patiënt met een anaemie na darmbloeding, zijn alle voltooide erythrocyten en zelfs enkele normoblasten reeds in de circulatie. Wanneer onder invloed van adrenaline de stofwisseling en dus de zuurstofbehoefte van het lichaam verhoogd wordt, kan het beenmerg nu verder geen rijpe erythrocyten loslaten maar geeft het normoblasten af. Dit is alles echter slechts speculatie en vooreerst niet nader experimenteel te benaderen. Er zij slechts op de mogelijkheden van de rol, die het beenmerg in dit verband kan spelen, gewezen.

§ V. Vochttransport tusschen bloed en weefsels.

De indikking resp. verdunning van bloed door vochttransport via den vaatwand moet tot slot nog als oorzaak van de verandering in de bloedsamenstelling worden besproken.

De waterverdeeling tusschen bloed en weefsels wordt geregeld door den totalen osmotischen druk van het bloed eenerzijds en den osmotischen druk van de weefsels en den hydrostatischen druk in de capillairen anderzijds. Daar adrenaline den arterieelen en den veneuzen bloeddruk doet stijgen (o.a. W. BREDNOW) is het dus waarschijnlijk, dat ook de capillairdruk zal toenemen. Het is dus zeer wel mogelijk, dat onder invloed van dezen verhoogden hydrostatischen druk vocht uit de vaten in de weefsels overgaat.

Het is ook mogelijk, dat niet alleen deze mechanische factor in het spel is, maar dat tevens verandering in den totalen osmotischen druk van de weefsels een rol speelt.

Daar de capillairwand opgevat moet worden als een filtreerende membraan, die slechts beperkt eiwitten doorlaat, zal een vochtuittreding uit den bloedbaan zich uiten in een toeneming van de plasma-eiwitten.

Reeds vóór het bekend worden van BARCROFT's miltonderzoekingen, bestudeerde P. SCHENK de werking van adrenaline op de samenstelling van het menschenlijke bloed. De toeneming van het aantal erythrocyten en van het haemoglobinegehalte schreef SCHENK toe aan bloedindikking omdat hij kon aantonen, dat het eiwitgehalte van het bloed, na adrenaline hooger was dan er voor.

E. ABDERHALDEN & G. ROSKE vonden bij een toeneming van het aantal erythrocyten onder invloed van adrenaline bij honden een afnemend watergehalte van het bloed. A. SCHEUNERT en FR. W. KRZYWANIEK vonden bij de arbeidserythrocyclose van paarden een toeneming van den brekings-index van het plasma. Ook BARCROFT en POOLE meenden, dat de milt slechts gedeeltelijk verantwoordelijk is voor het tot stand komen van de polycythaemie, want ook zij vonden een indikking van de plasma-eiwitten.

B. A. FLESCHÉ, L. B. WINKELSTEIN en F. H. SCOTT achten de vochtbewegingen in en uit de bloedbaan veel belangrijker voor de bloedsamenstelling dan de miltcontractie; want ook in gevallen waar de milt verwijderd was, konden zij duidelijke en snelle veranderingen in de bloedconcentratie vaststellen. Zij voegen hieraan toe, dat het even gemakkelijk is om in enkele minuten een belangrijke bloedverduunning te krijgen als om een concentratie te bereiken.

Belangrijk zijn in dit verband ook speciaal de onderzoekingen van W. BREDNOW. Deze onderzoeker bepaalde gescheiden het circuleerend plasma-volume met de kleurstofmethode en het totale circuleerende erythrocytenvolume met de CO-methode, bij verschillende proefopstellingen, o.a. na adrenaline-injectie. Het bleek hem, dat er een stijging van het totale circuleerende erythrocytenvolume optrad, maar een daling van het circuleerend plasmavolume. Of de totale hoeveelheid circuleerend bloed zal toe- of afnemen, hangt volgens BREDNOW er van af, welk van beide componenten overweegt. Om op een bepaald oogenblik het totale bloedvolume dan ook te bepalen met één van beide methodes en de haematocrietwaarde, is volgens hem niet exact, daar de verhouding van plasma tot erythrocyten in de diverse vaatgebieden verschillend is.

Een m.i. belangrijk, zij het negatief, argument, dat niet alleen uitstorting van in bloeddepôts opgestapelde erythrocyten veranderingen

in de samenstelling van het periphere bloed kan teweegbrengen, is het door enkele schrijvers (o.a. RADOSAVLJEVIĆ en SEKULIĆ) en ook in eigen proeven vastgestelde feit, dat soms een daling van het erythrocyten-gehalte na adrenaline-injectie kan optreden. B.v.:

Brma. II (6) (miltloos).

	erythrocyten/mm ³
nuchter	5.050.000
na 10 min. ..	4.780.000
„ 17½ „ ..	4.620.000
„ 25 „ ..	4.910.000
„ 40 „ ..	4.650.000
„ 60 „ ..	4.960.000

Alt. (9) (normaal).

	erythrocyten/mm ³
nuchter	4.790.000
na 10 min. ..	4.720.000
„ 17½ „ ..	4.610.000
„ 25 „ ..	4.580.000
„ 40 „ ..	4.220.000
„ 60 „ ..	4.920.000

Schm. (11) (normaal).

	erythrocyten/mm ³
nuchter	6.520.000
na 20 min.	6.370.000
„ 40 „	6.290.000
„ 60 „	6.450.000

Rom. (14) (normaal).

	erythrocyten/mm ³
nuchter	5.710.000
na 15 min.	5.500.000
„ 30 „	5.310.000
„ 45 „	5.410.000

Kan deze daling berusten op een weggeven van erythrocyten uit de circulatie door de bloeddepôts? Uit de op blz. 13 vermelde ervaring van BARCROFT, t.w. dat koolmonoxyde reeds vijf minuten na de toediening in de miltpulpa van bewegende dieren kan worden aangetoond (waarbij dus tevens een miltcontractie verondersteld wordt) moet worden besloten, dat het vasculaire bed van de miltpulpa zeer spoedig in de circulatie wordt ingeschakeld, zoodat dus de mogelijkheid bestaat, dat ook het proces van concentratie van erythrocyten reeds zeer spoedig zou kunnen plaatsvinden. Toch is dit laatste niet zoo waarschijnlijk, want later vermeldde BARCROFT en POOLE, dat als de hondenmilt zich na contractie weer vulde, het erythrocytengehalte in de pulpa aanvankelijk niet hooger is dan in de peripherie. Pas drie kwartier na het beeindigen der beweging bleek het bloed in de miltpulpa weer 1½ maal zoo geconcentreerd te zijn als in de peripherie.

Bovendien geldt weer hetzelfde bezwaar, dat reeds bij de toeneming van het aantal erythrocyten ter sprake kwam n.l. dat bij normale personen de milt een relatief zóó klein orgaan is, dat het niet meer erythrocyten kan stapelen dan overeenkomt met een toeneming en dus ook afneming van ongeveer 200.000 erythrocyten per mm³. En de gevonden afneming bij normale individuen is meestal groter.

Ook in het geval van BRMA II (6), waarbij de milt verwijderd is, vinden wij een afneming van 5.050.000 op 4.620.000. Hier zouden dus de eventuele andere bloeddepôts voor de wegzeving verantwoordelijk kunnen zijn. Maar voor deze depôts is een concentratievermogen voor erythrocyten geenszins bewezen.

Plausibeler is het om dit verschijnsel van de daling van het erythrocytengehalte door verdunning van het bloed door terugtrekend weefselvocht te verklaren.

De reden, waarom in de meerderheid der gevallen een stijging van het aantal erythrocyten optreedt en slechts af en toe een daling, zal verderop nog besproken worden.

Hieronder volgen nu enkele gegevens, waaruit de invloed van het vochttransport tusschen bloed en weefsels moge blijken.

In enkele gevallen werd het verloop van het erythrocytengehalte na adrenaline-injectie vergeleken met dat van het eiwitgehalte of met het verloop van den colloid-osmotischen druk (C.O.D.) van het plasma. Daar G. v. LUDÁNY en E. SARFY beschreven, dat het miltdepotserum rijker aan eiwitten is dan het periphere bloed (C.O.D. 303 mm H₂O voor miltserum t.o.v. 252 mm H₂O voor peripheer serum) iets wat L. GORECZKY en F. HÉTHELYI ook vermeldten, zou nog gedacht kunnen worden, dat uitpersing van dit eiwithoudender miltdepôtserum een eventuele stijging van plasma-eiwitten zou kunnen teweegbrengen. Hoewel deze opvatting wegens de relatieve kleinheid van dit orgaan onwaarschijnlijk was, werd toch dit onderzoek óók bij een aantal miltloozen verricht.

	erythrocyten /mm ³	C.O.D. totaal	eiwit alb. ‰	glob. ‰	fibr. ‰	rest N. mgr. ‰
U. De (10) (normaal)						
nuchter	5.510.000	—	51,4	37,5	11,1	2,8 25,2
na 25 min.	5.700.000	—	57,4	37,7	15,8	3,9 31,5
Brma I (6) (miltloos)						
nuchter	5.560.000	—	63,7	38,4	21,6	3,7 41,9
na 25 min.	6.400.000	—	65,0	40,0	21,3	3,7 37,3
Eik (7) (miltloos)						
nuchter	3.680.000	250 mm	61,8	30,0	28,2	3,6 24,2
na 28 min.	4.080.000	260 mm	67,3	34,5	29,2	3,6 25,2
De Vrs. (8) (cirrhose v. HANOT)						
nuchter	3.710.000	238 mm	—	—	—	—
na 25 min.	4.090.000	250 mm	—	—	—	—

	erythrocyten /mm ³	C.O.D.
Alt (9) (normaal).		
nuchter	4.790.000	252 mm
na 25 min.	4.580.000	216 mm

Daar deze gegevens wel in de richting wezen, dat er bij toeneming van het erythrocyten-gehalte een toeneming van de plasma-eiwitten optrad, maar de resultaten niet feilloos waren, zou herhaling hiervan op ruimere schaal gewenscht zijn. Maar een volledige bepaling in curve van eiwitspectra op kort-achtereenvolgende tijden afgenomen, zou niet alleen te bewerkelijk zijn, maar bovendien den proefpersoon te veel bloed kosten. De C.O.D. bepalingen, op de eenvoudige wijze in collodionzakjes verricht, waren voor dit doel te onnauwkeurig. Er werd daarom naar andere betrouwbare eiwitbepalingen omgezien, die niet teveel bloed en tijd kostten. Tot dit doel werden de diaphanometrische methode en de S.G. methode van O. H. LOWRY en TH. H. HUNTER gekozen (voor beide methoden en hun vóór- en nadeelen zie hoofdstuk IV).

Hieronder volgen nu een viertal gevallen waarbij het verloop van de erythrocyten vergeleken werd met de „gecorrigeerde” eiwitgehalten van het bloed. Waarom en op welke wijze deze correcties werden aangebracht, zal op pagina 39 e.v. worden besproken, waar ook de volledige curves zijn afgebeeld.

	Erythrocyten		eiwitgehalten	
	aantal/mm ³	procent	gecorrigeerd ‰	procent
Brm. (21).				
nuchter	4.060.000	100	77.5	100
na 10 min.	4.250.000	104.7	78.8	101.7
„ 17½ „	4.370.000	107.6	80.3	103.6
„ 25 „	4.620.000	113.8	81.9	105.7
„ 40 „	4.610.000	113.5	83.5	107.8
„ 60 „	4.720.000	116.2	85.9	110.8
Sch. II (4).				
nuchter	1.630.000	100	62.7	100
na 10 min.	2.050.000	125.8	63.3	100.9
„ 17½ „	2.100.000	128.8	64.0	102.1
„ 25 „	2.240.000	137.4	66.6	106.3
„ 32½ „	2.210.000	135.6	65.4	104.3
„ 45 „	2.080.000	127.6	65.0	103.7
„ 65 „	2.030.000	124.5	63.8	101.7

	Erythrocyten		eiwitgehalten	
	aantal/mm ³	procent	gecorrigeerd ‰	procent
Imm (17).				
nuchter	5.400.000	100	69.7	100
na 10 min.	5.320.000	98.5	68.0	97.5
„ 17½ „	5.030.000	93.1	63.2	90.7
„ 25 „	5.100.000	94.4	64.5	92.5
„ 40 „	5.420.000	100.4	70.9	101.7
„ 60 „	5.330.000	98.7	70.0	100.4
Mld. (20).				
nuchter	4.850.000	100	73.3	100
na 10 min.	4.930.000	101.6	68.7	93.7
„ 17½ „	4.830.000	99.5	65.7	89.6
„ 25 „	4.540.000	93.6	67.9	92.7
„ 40 „	4.450.000	91.7	66.4	90.6
„ 60 „	4.740.000	97.7	67.9	92.6

Bij nadere beschouwing dezer gegevens blijkt in het eerste geval, van patient BRM, het aantal erythrocyten met 16 ‰ te stijgen. Hiervan komt bijna 11 ‰ op rekening van bloedindikking terwijl slechts 5 ‰ uit milt- of andere bloeddepôts afkomstig is. In het tweede geval, van patient SCH. met een zeer groote, goed contractiele milt, is de erythrocyten stijging 37 ‰, waarvan nu het grootste aandeel, t.w. 31 ‰ op rekening van de miltcontractie komt, en maar 6 ‰ op bloedindikking. In het derde geval, van de normale persoon IMM daalt het eiwitgehalte ongeveer 9 ‰, de erythrocyten 7 ‰. Het verschil berust waarschijnlijk weer op erythrocyten, die uit de milt worden uitgeperst. Dit geldt ook voor het vierde geval, MLD, waar een plasma-verdunning van omstreeks 10 ‰ optreedt. Na een initiale erythrocytenstijging, ook hier vermoedelijk weer op miltcontractie berustend, daalt het erythrocytental 8 ‰.

Algemeen kan dus gezegd worden, dat bij den normalen mensch, na subcutane adrenaline-injectie vloeistofbewegingen de belangrijkste rol spelen bij het totstandkomen van veranderingen in het erythrocytenaantal en deze laatste slechts in geringe mate toe te schrijven zijn aan werking op erythrocytendepôts. In pathologische gevallen, gepaard gaande met een groote contractiele milt, speelt déze de overwegende rol.

HOOFDSTUK II.

VERANDERINGEN TEN AANZIEN VAN GROOTTE, VORM EN HAEMOGLOBINEGEHALTE DER ERYTHROCYTEN.

Algemeen.

Zooals reeds in hoofdstuk I werd vermeld, zien wij bij normale personen, herstellenden en patienten zonder belangrijke afwijkingen aan milt of bloedbereidende organen, na subcutane injectie van $\frac{3}{4}$ mgr. adrenaline meestal een toeneming van het erythrocytengehalte van wisselende grootte optreden (bijv. KUP. + 6 % en de R. + 23 % van de uitgangswaarde).

Bij patienten met een groote contractiele milt is de toeneming meestal groter (bijv. v. DR. + 31 % en SCH. + 75 %).

In een aantal normale gevallen werd echter ook een daling van het erythrocyten gehalte vastgesteld (bijv. SCHM. — 4 % en ALT. — 12 %).

Dit zelfde gedrag kan zich ook bij miltloozen voordoen. Patient EIK. en BRMA. gaven een stijging van + 14 % resp. + 15 % te zien, terwijl deze laatste persoon enkele maanden later een afnemning van 10 % toonde.

Ook schommelingen rond de nuchtere waarde komen zoowel bij normalen als bij miltloozen voor.

Wanneer nu de curves beschouwd worden, waarbij gelijktijdig de erythrocyten- én de haematocriet- en haemoglobineveranderingen zijn weergegeven, dan valt het volgende merkwaardige verschijnsel op:

Steeds blijkt er bij het stijgen van het aantal erythrocyten ook een stijging van het haemoglobinegehalte en van de haematocriet plaats te vinden; beide laatste stijgingen zijn echter van geringer orde. Het gemiddeld celvolume wordt dus kleiner, terwijl ook de kleurindex afneemt.

Omgekeerd zien wij bij het dalen van het aantal erythrocyten een groter worden van het gemiddeld celvolume en een toeneming van den kleurindex.

Stijging van het aantal erythrocyten.

v. Dr. (5) (Chronische myeloïde leucaemie. Groote milt).

	erythrocyten /mm ³	hb. %	haema- tochr. %	hb/criet	volume μ ³	kleur- index.
nuchter.....	3.040.000	56.7	30.2	1.88	99.3	0.93
na 7½ min.	3.230.000	57.9	31.2	1.86	96.7	0.89
„ 15 „	3.570.000	58.3	31.4	1.86	87.8	0.82
„ 22½ „	3.990.000	59.7	32.5	1.84	81.5	0.75
„ 30 „	3.360.000	58.3	32.4	1.80	96.4	0.87
„ 60 „	3.300.000	57.0	31.5	1.81	95.6	0.86
„ 120 „	3.080.000	56.7	30.3	1.87	99.0	0.92

Sch. II (4). (Myelosclerose. Groote milt).

nuchter.....	1.630.000	32.4	15.8	2.05	96.9	0.99
na 10 min.	2.050.000	38.6	18.8	2.05	91.7	0.94
„ 17½ „	2.100.000	39.7	19.5	2.04	92.9	0.95
„ 25 „	2.240.000	40.6	19.5	2.08	87.1	0.91
„ 32½ „	2.210.000	40.1	19.4	2.07	87.8	0.91
„ 45 „	2.080.000	39.8	19.3	2.06	92.8	0.96
„ 65 „	2.030.000	38.6	18.7	2.06	92.1	0.95

v. Gr.-B. (15) (normaal).

nuchter.....	4.500.000	89.3	41.7	2.14	92.7	0.99
na 15 min.	4.690.000	90.2	42.4	2.13	90.4	0.96
„ 30 „	4.940.000	94.1	44.2	2.13	89.5	0.95
„ 45 „	4.790.000	91.7	42.6	2.15	89.0	0.98

Eik (7) (Milt-extirpatie).

nuchter.....	3.680.000	67.3	35.1	1.92	95.4	0.91
na 10 min.	3.930.000	70.2	36.6	1.92	93.1	0.90
„ 17½ „	4.120.000	70.7	37.0	1.91	90.0	0.86
„ 28 „	4.080.000	70.7	37.1	1.91	90.9	0.87
„ 40 „	4.150.000	70.7	36.8	1.92	88.6	0.85
„ 60 „	4.190.000	68.4	36.2	1.89	86.4	0.82

Brma I (6) (Milt-extirpatie).

nuchter.....	5.560.000	86.8	44.9	1.93	80.7	0.78
na 10 min.	6.020.000	89.7	45.6	1.97	75.7	0.74
„ 17½ „	6.150.000	91.1	47.2	1.97	76.8	0.74
„ 25 „	6.400.000	88.5	46.9	1.89	73.3	0.69
„ 40 „	5.830.000	87.5	45.1	1.94	77.3	0.75
„ 60 „	5.630.000	86.2	45.8	1.88	81.3	0.77

Daling van het aantal erythrocyten.

	erythrocyten /mm ³	hb. %	haema- tochr. %	hb/criet	volume μ ³	kleur- index
Alt. (9) (Normaal).						
nuchter.....	4.790.000	84.8	44.2	1.91	92.3	0.88
na 10 min.	4.720.000	82.8	44.7	1.85	94.7	0.87
„ 17½ „	4.610.000	82.8	44.4	1.86	96.3	0.89
„ 25 „	4.580.000	83.3	44.4	1.86	96.9	0.91
„ 40 „	4.220.000	80.4	42.0	1.91	99.5	0.95
„ 60 „	4.920.000	80.6	43.1	1.87	87.6	0.82

Rom. (14) (Normaal).

nuchter.....	5.710.000	98.7	53.4	1.85	93.5	0.86
na 15 min.	5.500.000	97.9	52.7	1.86	95.8	0.89
„ 30 „	5.310.000	96.3	52.4	1.84	98.7	0.91
„ 45 „	5.410.000	94.9	51.5	1.84	95.2	0.88

Brma, II (6) (Milt-extirpatie).

							Vol. 2*)
nuchter.....	5.050.000	97.4	46.2	2.11	93.4	0.96	91.6
na 10 min.	4.780.000	99.2	46.4	2.13	97.1	1.04	95.8
„ 17½ „	4.620.000	101.6	47.7	2.13	103.2	1.10	101.4
„ 25 „	4.910.000	99.8	47.8	2.09	97.3	1.02	97.0
„ 40 „	4.650.000	98.0	46.4	2.11	96.8	1.05	91.2
„ 60 „	4.960.000	97.7	46.3	2.11	93.3	0.98	90.0

*) Voor beteekenis „Vol. 2” zie Hoofdstuk IV).

Voor de gegevens van andere gevallen zij verwezen naar de volledige proefuitkomsten in Hoofdstuk IV.

De eerste vraag, die men zich nu voorleggen zal is, of de gevonden veranderingen in het volume en in den kleurindex wel reëel zijn en of zij wel grooter zijn dan de waarschijnlijke fout der bepalingen.

In hoofdstuk IV worden de verschillende bepalingsmethoden en hun nauwkeurigheid besproken. Hierop vooruitlopende zij opgemerkt, dat met de gebruikte methoden de haemoglobine- en de haematocriet-bepalingen zeer nauwkeurig konden geschieden; de waarschijnlijke fout bedraagt resp. 0.33 % en 0.30 %. De erythrocytentelling vertoonde echter grooter schommelingen. E. PONDER geeft aan, dat de nauwkeurigheid toeneemt, naarmate in de telkamer meer cellen worden geteld. Als gewoonte werd genomen, steeds ongeveer 3000 cellen per bepaling te tellen en in belangrijke gevallen nog meer.

Volgens PONDER zal bij het tellen van 3000 cellen de standaardfout $100 \sqrt{n} : n = 1.82 \%$ bedragen en de waarschijnlijke fout dus 1.23% . Hoewel bij een gemiddelde van 12 eigen bepalingen uit hetzelfde bloed een waarschijnlijke fout van slechts 0.92% werd gevonden, zal in de nu volgende berekening de hogere waarde van PONDER worden gebruikt. Wanneer nu de waarschijnlijke fout van de erythrocytenbepaling bij het tellen van 3000 cellen per bloedmonster dus 1.23% bedraagt en die voor de gebruikte haemoglobine- en haematocrietbepalingen 0.33% resp. 0.30% bedraagt, dan zal de waarschijnlijke fout van den kleurindex resp. gemiddeld celvolume $(1.23 + 0.33) = 1.56 \%$ resp. 1.53% bedragen. De waarschijnlijke fout voor het verschil van twee bepalingen bedraagt dan voor den kleurindex $1.56 \sqrt{2} = 2.2 \%$, voor het gemiddeld celvolume $1.53 \sqrt{2} = 2.2 \%$. Een gevonden verschil zal nu met groote waarschijnlijkheid statistisch reëel zijn, wanneer de kleurindex meer dan $3 \cdot 2.2 = 6.6 \%$ verschilt en ook het volume meer dan 6.6% .

Het meerendeel der hierboven weergegeven gevallen voldoet ruimschoots aan dezen eisch. Dat niet in alle gevallen een statistisch zekere verandering kon worden aangetoond, is niet in tegenspraak met de hierboven vermelde waarneming maar een gevolg van de, in deze gevallen, minder uitgesproken reactie van het organisme op de toegediende adrenaline.

Ook in de literatuur werden enkele publicaties gevonden, die een analoge strekking hadden:

E. C. SCHNEIDER en L. C. HAVENS (1915) bestudeerden bij den mensch de toeneming van het aantal erythrocyten en van het haemoglobinegehalte na spierinspanning. Zij merkten op dat: „very frequently the percentage of the change for the number of red corpuscles was greater than that for the haemoglobin”.

P. D. LAMSON (1917) bestudeerde de rol van de lever voor het totstandkomen van de „acute polycytemia”. In een van zijn proeven geeft hij een normale hond een adrenalineinjectie van 0.9 mgr./kg lichaamsgewicht (dus een zeer groote dosis). Hierna bepaalde hij het verloop van het erythrocytenaantal, het hemoglobinegehalte en de haematocriet. Hij berekende hieruit echter niet den kleurindex en het gemiddeld celvolume. Deze berekeningen zijn door mij verricht en de uitkomsten in de laatste twee kolommen vermeld.

	erythros/mm ³	hcriet %	hb %	vol. μ^3	K.I.
nuchter	8.680.000	56.5	118	65.1	0.72
„	8.980.000	56.5	118	63.2	0.66
na 10 min.	10.936.000	67.0	147	61.3	0.67
„ 25 „	10.600.000	61.5	138	58.0	0.65
„ 40 „	10.424.000	59.0	127	56.6	0.61
„ 52 „	9.816.000	58.0	132	59.1	0.67
„ 72 „	9.304.000	58.0	110	62.4	0.70

Hieruit blijkt dus, dat ook in LAMSON's proef bij den hond deze zelfde verandering in gemiddeld celvolume en kleurindex na adrenaline-toediening optrad.

P. SCHENK (1920) bepaalde na adrenaline het erythrocytengehalte en het haemoglobinegehalte bij den mensch en vond een stijging van beide. „Da der Hb gehalt des Blutes meist nicht in dem Masse stieg, wie die Zahl der Erythrocyten, sankt der Farbeindex für gewöhnlich etwas”.

L. J. IZQUIERDO en W. B. CANNON (1928) hielden zich bezig met de z.g. emotional polycythemia, d.w.z. met de toeneming van het erythrocytengehalte bij jonge ratten, nadat deze aan emotie i.c. het blaffen van een hond waren blootgesteld. Hierbij treedt een sterke stijging van het erythrocytengehalte op, gemiddeld 20%. Werd later onder chloralose-anaesthesie als rustwaarde, wederom het erythrocytengehalte, de haematocriet en het haemoglobinegehalte bepaald en vergeleken met de gegevens na emotie, dan bleken de haematocriet en het haemoglobinegehalte ook te stijgen en wel evenwijdig aan elkaar, maar in veel geringer mate dan het erythrocytengehalte.

Deze gegevens zijn dus geheel in overeenstemming met de resultaten van eigen proeven, echter met dien verstande, dat in eigen bepalingen bovendien bleek, dat er bij een dalend aantal erythrocyten het omgekeerde effect, dus een stijging van kleurindex en gemiddeld celvolume optrad.

Moet dus op grond van het vorengenoemde de verandering in het gemiddeld celvolume en in den kleurindex als vaststaand worden aangenomen, de vraag blijft dan nog te beantwoorden, waarop deze verandering berust.

§ I. Veranderingen ten aanzien van het gemiddeld celvolume der erythrocyten.

Een verandering van het gemiddeld erythrocytenvolume kan berusten 1°. op een erbijkomen of erafgaan van kleinere of grotere erythrocyten of

2°. op een verkleining of vergrooting van alle erythrocyten over de geheele linie.

Sub 1°. De mogelijkheid, dat het gemiddeld celvolume kleiner wordt door toeneming van het aantal *kleine* erythrocyten wordt aangenomen door IZQUIERDO en CANNON. Deze onderzoekers meenen, dat in de milt kleinere erythrocyten liggen opgestapeld, welke bij miltcontractie in circulatie komen. Zij meenden deze kleinere cellen ook microscopisch met een oculairmicrometer te kunnen aantonen.

Voorop gesteld zij dat, ook miltloozen hetzelfde effect kunnen vertoonen en dat, indien IZQUIERDO en CANNON's opvatting juist zou zijn, ook andere mogelijke bloeddepôts kleinere erythrocyten zouden moeten bevatten. De onhoudbaarheid van hun veronderstelling blijkt echter, indien men de gemiddelde grootte van deze eventueel erbij gekomen erythrocyten berekent. Deze grootte is n.l. te becijferen door de toeneming van de haematocriet te deelen door de toeneming van het erythrocytenaantal per mm³. De volgende waarden worden dan gevonden:

	Vóór	Erbij	Na
v. Dr. (5)	3.040.000 erys/mm ³ à 99.3 μ^3 +	950.000 à 24.2 μ^3 =	3.990.000 à 81.5 μ^3
Eik. (7)	3.680.000 erys/mm ³ à 95.4 μ^3 +	510.000 à 21.6 μ^3 =	4.190.000 à 86.4 μ^3
Brma I (6)	5.560.000 erys/mm ³ à 80.7 μ^3 +	840.000 à 32.8 μ^3 =	6.400.000 à 73.3 μ^3

Zulke kleine erythrocyten worden noch in de telkamer noch in het uitstrijkpreparaat gezien. Bovendien zouden zij in een Price-Jones' curve een duidelijke staart moeten veroorzaken. In een klein aantal gevallen, waarin een Price-Jones' curve werd gemaakt, was zulk een staart niet aanwezig.

Ook de vergrooting van het gemiddeld celvolume, die wij zien in gevallen waar het aantal erythrocyten is verminderd, zou kunnen berusten op een onttrekking van kleinere erythrocyten, maar dan geldt weer hetzelfde bezwaar, dat de onttrokken erythrocyten een abnormaal klein volume zouden moeten hebben. B.v.

	Vóór	Eraf	Na
Alt. (9)	4.790.000 erys/mm ³ à 92.3 μ^3	— 570.000 à 39.0 μ^3	= 4.220.000 à 99.5 μ^3
Rom. (14)	5.710.000 erys/mm ³ à 93.5 μ^3	— 400.000 à 25.0 μ^3	= 5.310.000 à 98.7 μ^3

Voor BRMA II (6) en voor MLD (20) zou zulk een berekening zelfs niet mogelijk zijn.

Ook kan het gemiddeld celvolume kleiner worden door onttrekking van *grootere* erythrocyten. In onze experimenten zien wij, dat een kleiner gemiddeld celvolume optreedt bij een toenemend aantal erythrocyten. Afneming van het aantal groote erythrocyten alléén, zou nu wel een kleiner gemiddeld celvolume opleveren, maar tevens een lager erythrocytegehalte en wij zien juist, dat het aantal erythrocyten in dat geval groter is. Er zou dus, behalve een onttrekken van *grootere* erythrocyten, tevens een toeneming van andere moeten plaatsvinden.

Voor het geval een groter gemiddeld celvolume bij een kleiner erythrocytenaantal zou berusten op een toestrooming van *grootere* erythrocyten, zou daarbij tevens een vermindering van de andere erythrocyten moeten optreden.

De milt komt bij deze veronderstelde uitwisseling van *grootere* erythrocyten niet in aanmerking, daar eenzelfde verschijnsel wordt waargenomen bij miltloozen. Hoe dit zij, bij deze veronderstelling moet men zijn toevlucht nemen tot een dubbel verklaringsmechanisme.

Een enkelvoudige verklaringsmogelijkheid voor dit verschijnsel is het *Sub 2°* genoemde, n.l. *de verandering van het gemiddelde celvolume berust op een volumeverandering van alle erythrocyten over de geheele linie.*

Later zal blijken, dat in de verschuivingen van den totalen osmotischen druk van het bloedplasma argumenten geput kunnen worden voor de juistheid van deze veronderstelling. Dit zal op bl. 46 e.v. uitvoerig worden besproken.

Allereerst moet nu worden besproken, waarom in Hoofdstuk I de curves der erythrocyten vergeleken werden met die van de „gecorrigeerde” eiwitgehalten.

Wanneer n.l. de erythrocyten in volume afnemen, zal er vocht uit de erythrocyten in het omringende plasma treden en aanleiding geven tot een verdunning van de plasma eiwitten. Het eiwitgehalte van het plasma is op een bepaald oogenblik de resultante van de in

rusttoestand aanwezige hoeveelheid eiwit, van vochtbewegingen tusschen bloed en weefsels én van vochtbewegingen tusschen erythrocyten en bloed. Wanneer men dus, zooals in hoofdstuk I, in het eiwitgehalte van het plasma een maat wil zien voor de bloedconcentratie van erythrocyten, dan zal een correctie moeten worden aangebracht voor de verdunning resp. indikking, die door het kleiner, resp. grooter worden van de erythrocyten wordt teweeg gebracht. De berekening van deze correctie mag aan de hand van onderstaande voorbeelden worden toegelicht.

Brm. (21).	erythrocyten		hb		hcriet		vol. K.I. μ^3	eiwit S.G.		gecorr. eiwit
	mm ³	% *	%	% *	%	% *		methode ‰	% *	% *
nuchter	4.060.000	100	75.0	100	36.6	100	90.1	0.92	77.5	100
na 10 min.	4.250.000	104.7	78.1	104.1	38.0	103.8	89.4	0.92	78.4	101.2
„ 17½ „	4.370.000	107.6	78.2	104.3	37.9	103.5	86.4	0.89	78.4	101.2
„ 25 „	4.620.000	113.8	79.8	106.4	39.1	106.8	84.6	0.86	78.7	101.6
„ 40 „	4.610.000	113.5	80.3	107.1	39.1	106.8	84.8	0.86	80.5	103.9
„ 60 „	4.720.000	116.2	79.0	105.3	38.7	105.7	82.0	0.84	81.1	104.6

De getallen in de met een * gemerkte kolommen geven de waarden weer in ‰ van de uitgangswaarde.

Berekening. In nuchteren toestand waren 4.060.000 erythrocyten aanwezig met een gemiddeld celvolume van $90.1 \mu^3$. Na 60 minuten waren 4.720.000 erythrocyten aanwezig. Wanneer het gemiddeld celvolume niet kleiner geworden was tot $82.0 \mu^3$ maar $90.1 \mu^3$ was gebleven, dan zou de haematocriet 42.5 ‰ zijn geweest. (In één mm³ bevinden zich n.l. 4.720.000 erythrocyten met een gemiddeld celvolume van $90.1 \mu^3$. Van deze 1 mm³ komt dus $4.720.000 \times 90.1 = 425.000.000 \mu^3 = 0.425 \text{ mm}^3$ op rekening van het gezamenlijk erythrocytenvolume m.a.w. de haematocriet bedraagt $\frac{0.425 \times 100}{1} =$

42.5 ‰). Het plasmavolume zou dan $100 - 42.5 = 57.5 \%$ zijn geweest. De haematocriet bedraagt echter 38.7 ‰ en het plasmavolume is dus 61.3 ‰. Door het kleiner worden van de erythrocyten is het plasma-volume dus toegenomen en het eiwitgehalte verdund, n.l. tot

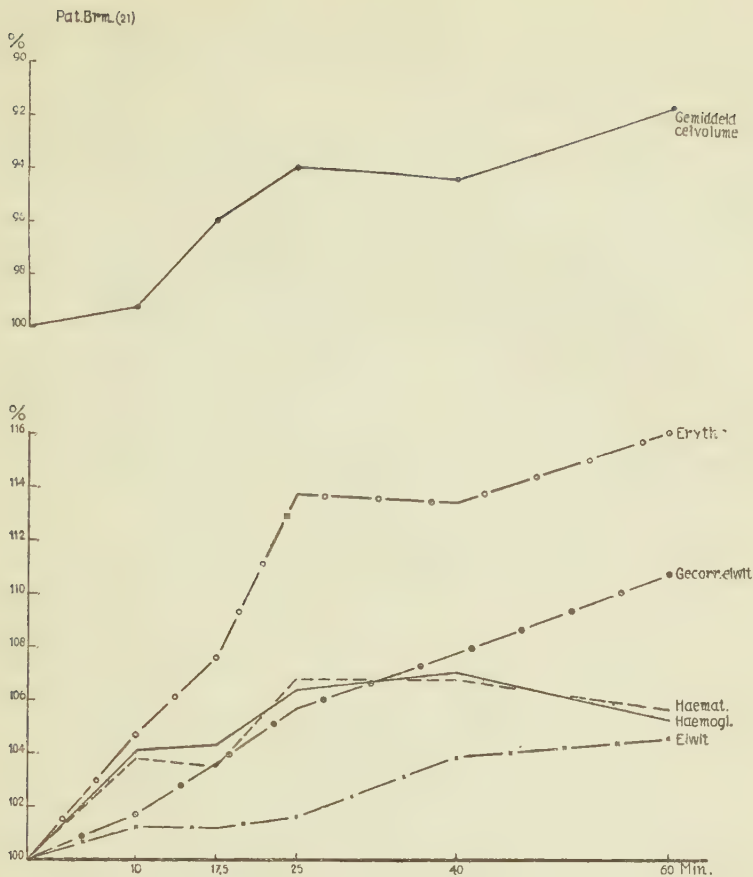


FIG. I.

De in fig. I t/m IV weergegeven curves laten de veranderingen zien in het aantal erythrocyten, het haemoglobinegehalte, de haematocriet, het eiwitgehalte en het gecorrigeerd eiwitgehalte, uitgedrukt in % van de uitgangswaarden. In de bovenste curves zijn de gemiddelde celvolumina op overeenkomstige wijze aangegeven.

$$\frac{57.5}{61.3} \times 100 = 93.8 \% \text{ van de oorspronkelijke waarde d. i. } 6.2 \%$$

Het blijkt, dat de eiwitconcentratie na 60 min. 104.6 % van de oorspronkelijke waarde bedraagt. Was er dus geen verdunning door volume verandering van de erythrocyten opgetreden, dan zou de eiwitconcentratie $104.6 + 6.2 = 110.8 \%$ zijn geweest.

Op deze wijze werden in het hierboven vermelde en in de hieronder nog volgende gevallen de eiwitgehalten gecorrigeerd.

Toelichting. Bij de beoordeeling van deze „gecorrigeerde” eiwitgehalten moet er echter rekening mee gehouden worden, dat van enkele praemissen werd uitgegaan.

- a. Bij de gemaakte berekening werd verondersteld, dat de volumeverkleining der erythrocyt alleen berust op een vochtuittrekking. Indien dit juist zou zijn, zou de haemoglobineconcentratie in de erythrocyt moeten toenemen. Vooruitlopend op hetgeen in par. 3 van dit hoofdstuk beschreven wordt, kan gezegd worden, dat dit niet zoo blijkt te zijn. De verhouding haemoglobinegehalte: haematocriet blijft gelijk. Met andere woorden: tezamen met het grooter resp. kleiner worden van de erythrocyt verschijnt resp. verdwijnt er haemoglobine in/uit de erythrocyt. In het bovengenoemde geval is dus behalve vocht tevens haemoglobine uit de erythrocyt verdwenen (de kleurindex wordt kleiner). In de vermelde berekening werd nu aangenomen, dat dit verdwenen haemoglobine als plasma-verdunnende vloeistof te voorschijn komt, hetgeen zeer onwaarschijnlijk is. Het is dus mogelijk, dat de waarde voor de aangebrachte correctie ongeveer 30 % te groot is (de erythrocyt bestaat n.l. voor ± 64 % uit water en voor ± 33 % uit haemoglobine).
- b. Verder werd verondersteld, dat bij het vloeistoftransport tusschen bloed en weefsels alleen eiwitvrije vloeistof passeert. De capillairwand is echter niet overal in het lichaam impermeabel voor eiwit (bijv. niet in de lever. J. P. PETERS) G. A. HARROP en R. L. WATERFIELD vinden dat het circuleerend bloedvolume in staande houding kleiner is dan in liggende houding. Dit verschil schrijven zij toe aan uittreden van vocht uit de bloedbaan door den verhoogden hydrostatischen druk. Zij teekenen hierbij aan, dat tevens eiwitten diffundeeren. Volgens hen zou slechts 40 % van de eiwitten (voornamelijk de globulinefractie) indiffundabel zijn. De overige 60 % zou in meerdere of mindere mate met de andere diffundabele bestanddeelen de bloedbaan verlaten. Het is dus waarschijnlijk, dat de werkelijke bloedindikking resp. verdunning groter is dan de gevonden verandering van de eiwitconcentratie aangeeft.

Daar de grootte van deze beide, onder *a* en *b* genoemde, factoren niet bekend is en omdat zij elkaar tegengesteld beïnvloeden, werden zij eenvoudigheidshalve bij de berekening van het gecorrigeerd eiwitgehalte niet in aanmerking genomen.

Sch. II (4).	erythrocyten		hb		hriet		vol. K.I. μ^3	s.g. methode		gecorr. eiwit
	mm ³	%*	%	%*	%	%		o/oo	%*	%*
nuchter	1.630.000	100	32.4	100	15.8	100	96.9	0.99	62.7	100
na 10 min.	2.050.000	125.8	38.6	119.1	18.8	119.0	91.7	0.94	62.4	100.9
„ 17½ „	2.100.000	128.8	39.7	122.5	19.5	123.4	92.9	0.95	63.4	102.1
„ 25 „	2.240.000	137.4	40.6	125.3	19.5	123.4	87.1	0.91	64.3	102.6
„ 32½ „	2.210.000	135.6	40.1	123.8	19.4	122.8	87.8	0.91	63.8	101.8
„ 45 „	2.080.000	127.6	39.8	122.9	19.3	122.2	92.8	0.96	64.3	102.6
„ 65 „	2.030.000	124.5	38.6	119.1	18.7	118.3	92.1	0.95	63.0	100.5



FIG. II.

Imm (17)	erythrocyten		hcriet		vol μ^3	eiwit		„gecorr.”	
	mm ³	%*	%	%*		‰	%*	eiwit	%*
nuchter	5.400.000	100	48.5	100	89.8	69.7	100		100
na 10 min.	5.320.000	98.5	48.1	99.2	90.4	68.4	98.1		97.5
„ 17½ „	5.030.000	93.1	47.6	98.1	94.8	66.4	95.3		90.7
„ 25 „	5.100.000	94.4	48.2	99.4	94.5	67.7	97.1		92.5
„ 40 „	5.420.000	100.4	49.0	101.0	90.4	71.3	102.3		101.7
„ 60 „	5.330.000	98.7	48.2	99.4	90.4	70.4	101.0		100.4



FIG. III.

Mld. (20).	erythrocyten		hb		hcriet		vol. μ^3	K.I.	eiwit		gecorr. eiwit %
	mm ³	%*	%	%*	%	%*			‰	%*	
nuchter	4.850.000	100	87.2	100	36.5	100	75.2	0.90	73.3	100	100
na 10 min.	4.930.000	101.6	91.8	105.3	38.9	106.6	78.9	0.93	70.8	96.6	93.7
„ 17½ „	4.830.000	99.5	92.7	106.3	39.0	106.8	80.7	0.96	68.9	94.0	89.6
„ 25 „	4.540.000	93.6	94.9	108.8	40.1	109.9	88.3	1.05	75.3	102.7	92.7
„ 40 „	4.450.000	91.7	94.1	107.9	39.9	109.3	89.7	1.06	72.7	99.4	90.6
„ 60 „	4.740.000	97.7	93.9	107.7	39.7	108.8	83.7	0.99	72.7	99.4	92.6

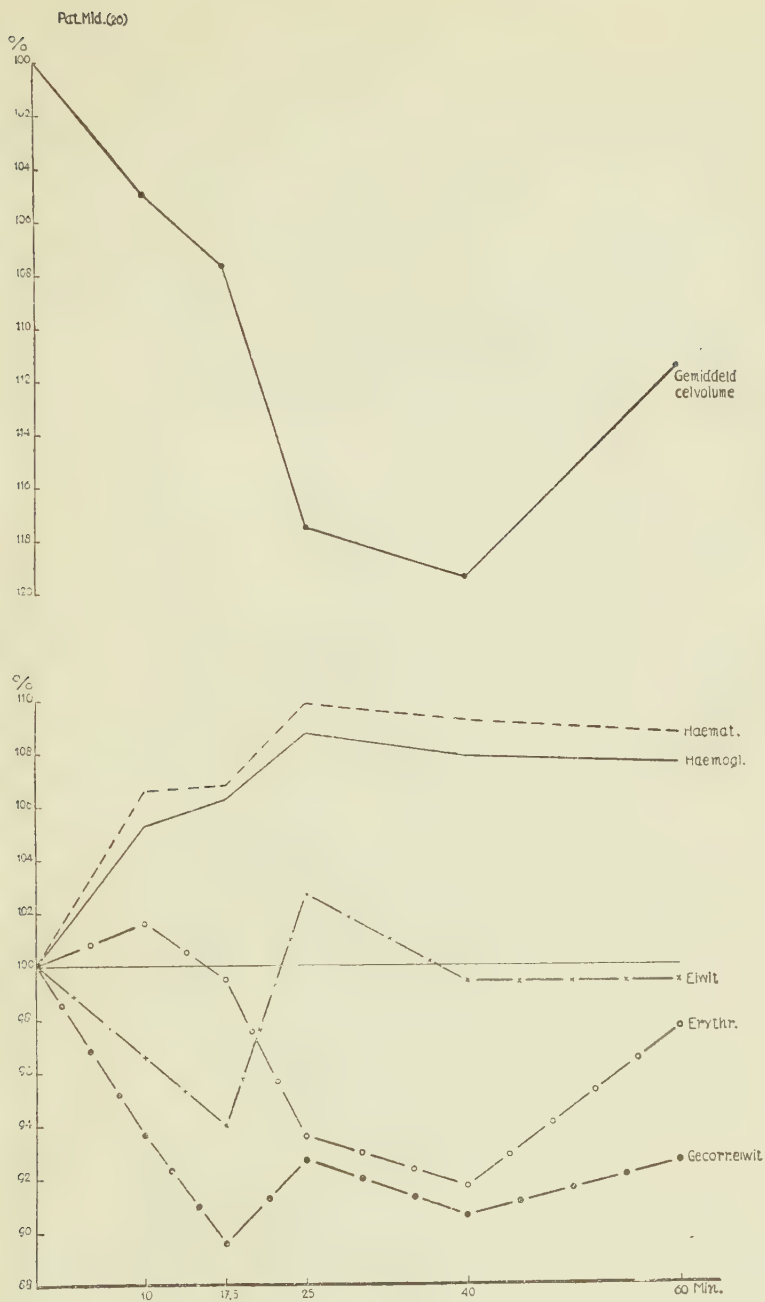


FIG. IV.

Uit deze gegevens en uit de in Hoofdstuk IV vermelde gegevens (Pat. 18, 19, 20, 23, 24) blijkt, dat het werkelijk eiwitgehalte van het bloed een zeer grillig verloop kan hebben. Pas na de correctie ziet men, dat er een gedeeltelijke correlatie bestaat tusschen het erythrocytenverloop en het gecorrigeerde eiwitgehalte, met andere woorden schommelingen in het erythrocytengehalte zijn grootendeels afhankelijk van vloeistofbewegingen via den vaatwand.

Tevens blijkt er een negatieve correlatie te bestaan tusschen het gecorrigeerde eiwitgehalte en het gemiddeld erythrocytenvolume, waarvoor verderop (blz. 52) een verklaring zal worden gegeven.

Welke factoren kunnen nu bij de volumeverandering van de erythrocyten een rol spelen?

a. Veranderingen in den osmotischen druk van het bloed.

De totale osmotische druk van het normale menselijke plasma bedraagt ongeveer 7 atmosferen, overeenkomende met een vriespuntsverlaging van $\Delta = 0.57^\circ \text{C}$. Zooals gezegd, blijkt er bij een toeneming van het aantal erythrocyten ook een stijging van de plasma-eiwitten en omgekeerd bij een afneming van het erythrocytental een daling van de plasma-eiwitten op te treden. Deze veranderingen van het eiwitgehalte kunnen geen invloed van beteekenis hebben op den totalen osmotischen druk, daar de eiwitdeeltjes relatief zeer groot zijn.

Tezamen met het vocht, dat door verhoogden hydrostatischen druk den vaatwand kan passeeren, zullen ook de electrolyten door de capillairmembraan diffundeeren. Hierdoor zal dus evenmin de totale osmotische druk beïnvloed kunnen worden, tenminste voor zoover hierdoor geen Donnaneeffecten optreden. Ten einde na te gaan of er door andere oorzaken een verandering in den osmotischen druk plaats vond werd in een aantal gevallen met de methode der vriespuntsverlaging de totale osmotische druk gemeten.

	erythrocyten /mm ³	haema- tocriet in %	volume in μ^3	viesspunts- verlaging Δ in $^\circ\text{C}$.
Kup. (12).				
nuchter	4.960.000	45.7	92.1	0.56(5)
na 15 min.	5.240.000	46.2	88.2	0.57(9)
„ 30 „	5.250.000	46.3	88.2	0.57(4)
„ 45 „	5.060.000	46.1	91.6	0.56(5)

	erythrocyten /mm ³	haema- tocriet in %	volume in μ^3	vriespunts- verlaging Δ in °C.
Schm. (11).				
nuchter	6.520.000	55.1	84.5	0.60(0)
na 15 min.	6.370.000	54.6	85.7	0.56(4)
„ 30 „	6.290.000	55.2	87.8	0.53(7)
„ 45 „	6.450.000	53.7	83.3	0.59(9)
v. Gr.-B. (15).				
nuchter	4.500.000	41.7	92.7	0.54(4)
na 15 min.	4.690.000	42.4	90.4	0.55(2)
„ 30 „ ..	4.940.000	44.2	89.5	0.55(5)
„ 45 „	4.790.000	42.6	89.0	0.56(4)
v. d. Vr. (16).				
nuchter	4.270.000	39.4	92.3	0.58(2)
na 15 min.	4.480.000	40.5	90.4	0.59(0)
„ 30 „	4.320.000	39.3	91.0	0.59(4)
„ 45 „	4.220.000	38.6	91.4	0.59(7)
Rom. (14).				
nuchter	5.710.000	53.4	93.5	0.57(6)
na 15 min.	5.500.000	52.7	95.8	0.54(6)
„ 30 „	5.310.000	52.4	98.7	0.54(2)
„ 45 „	5.410.000	51.5	95.2	0.55(8)

Uit deze gegevens blijkt, dat er veranderingen in den osmotischen druk plaatsvinden die meerendeels gaan in de richting van de volume-veranderingen. Dat de proefresultaten geen fraaie correlatie vertoonen tusschen de veranderingen van het erythrocytenvolume en die van den osmotischen druk kan eenerzijds liggen aan het feit, dat er geen goede correlatie bestaat en dat nog andere factoren op de grootte van de erythrocyten invloed hebben, anderzijds aan de onnauwkeurigheid der methode. Bij de vriespuntsbepaling mag slechts aan het tweede cijfer achter de komma waarde worden gehecht en zooals in het voorgaande werd medegedeeld, zijn pas volumeveranderingen van $\pm 7\%$ significant. In de onderzochte gevallen was dit slechts eenmaal het geval. Door een ongeluk met de Beckmann-thermometer, waardoor deze brak, was het niet mogelijk het aantal bepalingen verder uit te breiden, te meer daar een nieuwe thermometer niet verkrijgbaar was. Een wel ter beschikking staande Roberteau-thermometer was voor serie-bepalingen ongeschikt, omdat de hierbij benoodigde hoeveelheid plasma nog

grooter was dan bij de Beckmann-thermometer (ongeveer 17cc per bepaling).

In de literatuur zijn nu de volgende feiten, die in dit verband van belang zijn, gepubliceerd.

R. MARGARIA (1930) bestudeerde den osmotischen druk van het menschelijk bloed met de dampdrukmethode. Hij vond voor mannen een gemiddelden osmotischen druk, uitgedrukt in % NaCl, van 0.9447 ± 0.00495 % NaCl en voor vrouwen 0.9269 ± 0.0059 % NaCl. Hoewel de osmotische druk onder normale omstandigheden voor eenzelfde individu over het algemeen zeer constant is, kon MARGARIA toch onder invloed van bepaalde ingrepen groote verschillen in den osmotischen druk aantonen. Na spierinspanning, een toestand, die groote gelijkenis vertoont met die na adrenaline toediening, zag hij een stijging van den osmotischen druk tot 1.048 % NaCl. Na het drinken van water bleek de osmotische druk van bloed te kunnen dalen tot 0.88 % NaCl, onder welke omstandigheden F. H. SMIRK een toeneming van het erythrocytenvolume vond.

Ook G. d'ERRICO en J. JAPELLI zagen bij proefdieren na beweging een toeneming van den osmotischen druk van het veneuse bloed optreden (bijv. van $\triangle = 0.615$ tot $\triangle = 0.625$ of van $\triangle = 0.598$ tot $\triangle = 0.610$).

Directe bepalingen van den osmotischen druk na toediening van adrenaline werd in de ter beschikking staande literatuur niet gevonden. Veranderingen van enkele electrolyten of van andere bloedbestanddeelen afzonderlijk werden herhaaldelijk beschreven.

De toeneming van het bloedsuikergehalte is algemeen bekend en wordt toegeschreven aan omzetting van leverglycogeen in glucose. Belangrijke onderzoekingen over den invloed van adrenaline op de koolhydraatstofwisseling zijn verricht door C. F. CORI en G. T. CORI. Zij toonden aan, dat ratten, die minstens 24 uur hadden gevast, onder invloed van adrenaline een toeneming van hun leverglycogeen vertoonden, met een afneming van het spierglycogeen en een lichte stijging van den bloedsuikerspiegel. Zij meenen nu, dat onder invloed van adrenaline het spierglycogeen wordt afgebroken tot melkzuur, dat in de lever wordt opgebouwd tot leverglycogeen, welk laatste weer gedeeltelijk als glucose aan het bloed wordt afgegeven. De bloedsuikerstijging is dus volgens CORI en CORI, wel afkomstig uit leverglycogeen (want bij afwezige lever is het spierglycogeen niet in staat de bloed-

suiker te doen stijgen) maar het spierglycogeen is de belangrijkste indirecte bron voor de bloedsuikerstijging. Deze stijging zou nog speciaal geaccentueerd worden door een verminderd glucoseverbruik door de weefsels. Een gedeelte van de bloedsuiker wordt in de spieren weer als spierglycogeen vastgelegd.

In latere proeven toonden C. F. CORI, G. T. CORI en K. W. BUCHWALD aan, dat bij een constant adrenaline-infuus van slechts 0.0001 mgr. per kg lichaamsgewicht per minuut reeds een belangrijke toeneming van bloedsuiker (1.27 % tot maximaal 2.20 %) en van melkzuurgehalte (11.1 mgr. % tot maximaal 24.4 mgr. %) van het bloed optrad, terwijl pas 8 keer zoo groote dosis adrenaline eenig effect op den bloeddruk had. Hoewel een dosis, kleiner dan 0.0008 mgr./kg/min. geen bloeddrukeffect teweeg brengt, kan het wel verandering in de doorstrooming van bepaalde weefsels teweegbrengen, door vasoconstrictie in het eene, vasodilatatie in het andere gebied.

C. LOVATT EVANS, CHIAO TSAI en F. J. YOUNG herhaalden deze proeven bij gedecerebreerde katten en vonden na subcutane adrenaline-injectie niet alleen een daling van het spierglycogeen en een stijging van bloedsuiker- en melkzuurgehalte van het bloed, maar ook een daling van het leverglycogeen. Een opbouw van leverglycogeen konden zij dus bij de kat, in tegenstelling tot de CORI's bij de rat, niet aantonen. Dit is echter niet in strijd met de melkzuurcyclus-hypothese van de CORI's, want het leverglycogeen is de resultante van opbouw en afbraak. Bij CORI's ratten is er dus blijkbaar een grootere leverglycogenogenesis uit bloedsuiker en melkzuur, dan afbraak tot bloedsuiker; bij de gedecerebreerde katten van LOVATT EVANS en medewerkers juist omgekeerd.

Dat de melkzuurstijging na adrenaline een functie is van het spierglycogeen bevestigde ook C. BRENTANO. Deze onderzoeker zag, dat bij normale personen na adrenaline-injectie het melkzuurgehalte met 10 à 36.5 mgr. % toenam, waarbij dan geen creatinurie optrad. Wanneer er na adrenaline-injectie wel creatinurie optrad, bleek de melkzuurtoeneming veel geringer te zijn (meest maar 0—6 mgr. %). En daar creatinurie speciaal gezien wordt in toestanden, waar bij het spierglycogeen is afgenomen, pleit deze waarneming dus voor het ontstaan van melkzuur uit spierglycogeen.

J. A. COLLAZO en J. PUYAL vinden na 1 mgr. adrenaline subcutaan bij den mensch een gemiddelde toeneming (uit 11 bepalingen) van:

	nuchter	na 30'	na 60'	na 120'
melkzuur	14.4 mgr. ‰	27.1 mgr. ‰	25 mgr. ‰	21.3 mgr. ‰
bloedsuiker	89 „	115 „	131 „	100 „

Dat CORI's opvattingen inderdaad juist zijn blijkt nog uit de onderzoeken van R. AUVERGNAT, A. BAÏSSET, L. BUGNARD en L. CHARLET, die het verloop van melkzuur en bloedsuiker na subcutane adrenaline-injectie bij honden onder chloralose narcose in diverse vaatgebieden nagingen. Het bleek hun, dat de belangrijkste bloedsuikerstijging in de vena subhepatica optrad en het minste in de vena femoralis, hetgeen er dus voor pleit, dat de glucose in de lever wordt gevormd en in de periferie wordt gebruikt of vastgelegd. De melkzuur toeneming was steeds in de vena femoralis het hoogste (gemiddeld van 16.3 tot 33.7 mgr. ‰) en in de vena subhepatica het laagste; de melkzuur productie is dus peripheer.

Behalve de toeneming van bloedsuiker en melkzuur wordt ook een verandering in het serumkalium gehalte beschreven, het eerst door H. SCHWARZ. Deze vond stijgingen tot maximaal 86 ‰ en gemiddeld 46 ‰ van de uitgangswaarde bij konijnen na adrenaline-infuus (bijv. 12.11 mgr. ‰ op 22.6 mgr. ‰). Het aangrijpingspunt van deze kaliumstijging meent hij in de spieren te moeten zoeken, althans in verband te moeten brengen met de koolhydraatstofwisseling.

Het verband tusschen de veranderingen in het melkzuurgehalte en die van het kalium werd door W. O. FENN, R. H. KOENEMANN, B. V. FAVATA en E. T. SHERIDAN onderzocht. Onder omstandigheden, waarbij een stijging van het aantal erythrocyten pleegt op te treden, n.l. na asphyxie, haemorrhagie en adrenaline-injectie zagen deze onderzoekers ook steeds een stijging van het kaliumgehalte en van het melkzuurgehalte optreden. Na adrenaline bedragen de stijgingen voor kalium van 4 milliaeq./l op 8.8 milliaeq./l en voor melkzuur van 1.5 milliaeq./l op 1.7 milliaeq./l, waarbij tevens ook een afneming van Na en Cl serum werd vastgesteld. Onder de diverse proefopstellingen bleek de kaliumstijging en de melkzuurstijging niet parallel te gaan, noch wat de hoogte, noch wat den tijd betreft. Wel bestaat er, volgens deze schrijvers, in zooverre verband tusschen het kalium en het melkzuur, dat zij onder dezelfde omstandigheden in het bloed kunnen toenemen en dat hun vrijmaking waarschijnlijk in de spiervezel is gelocaliseerd.

F. N. MARTIN ging bij katten het verband tusschen het suiker- en het kaliumgehalte van het serum en den bloeddruk na. Na intraveneuze injectie van 0.075 mgr. adrenaline/kg. lichaamsgewicht bleek het bloeddrukeffect reeds na één à twee minuten voorbij te zijn terwijl dan de kaliumstijging het hoogste was. De bloedsuikerstijging kwam nog later, steeg hoger en bleef veel langer bestaan, om pas na twee uur tot den norm te dalen. Ook in de pathologie blijkt er verband tusschen de koolhydraatstofwisseling en het serumkalium te bestaan (J. W. HOLLER; M. FRENKEL, J. GROEN en A. F. WULLEBRANDS) hoewel het wezen van dit mechanisme nog niet bekend is.

Uit deze mededeelingen blijkt, dat er na adrenaline een toeneming van glucose, melkzuur, kalium en creatine in het bloed kan optreden. Hiermee zij niet gezegd, dat deze toeneming de stijging van den totalen osmotischen druk zou kunnen verklaren. Want, zooals medegedeeld, worden na adrenaline ook dalingen van andere electrolyten, zooals Na en Cl beschreven en de melkzuurstijging veroorzaakt een daling van de alkaliereserve. Deze gegevens toonen alleen, dat er na adrenaline belangrijke veranderingen in de weefselstofwisseling optreden met daarmee gepaard gaande veranderingen in de samenstelling van het bloed.

Interessant zijn in dit verband tevens de veranderingen, die in de samenstelling van de lympe zijn beschreven.

Na adrenaline werd het eerst door L. CAMUS een verhoogde lympestrooming gevonden, iets wat later door anderen o.a. H. YANAGAWA en R. MEYER—BISCH werd bevestigd. Men zou nu kunnen meenen, dat deze verhoogde lympe-uitstrooming in het bloed een verdunning van het erythrocytengehalte zou veroorzaken. De lympe ontstaat echter uit het weefselvocht en dit weer, door filtratie via de capillair, uit het bloed. Er is dus misschien een tijdelijke verschuiving, maar geen blijvende verandering van de bloedconcentratie.

De osmotische druk van lympe blijkt hoger te zijn dan van bloedserum (Fil. BOTTAZZI. Bijv. serum $\Delta = 0.595$ en d. thoracicuslymphe $\Delta = 0.615$ en d. brachialislymphe $\Delta = 0.623$). Na adrenaline toediening of inspanning stijgt de osmotische druk van de lympe nog verder (R. MEYER—BISCH en G. D'ERRICO en J. JAPELLI) terwijl de samenstelling van de lympe veranderingen in dezelfde zin als die van het bloed vertoont (MEYER—BISCH) n.l. een toeneming van het eiwitgehalte, een hoger kaliumgehalte, een ongeveer gelijkblijvend of iets

dalend calciumgehalte, iets minder chloor en een duidelijk of sterk verminderde alkaliereserve. Het suikergehalte van de lympe is eveneens na adrenaline gestegen. Ook deze veranderingen in de lympe worden door genoemde schrijvers toegeschreven aan een toegenomen weefselstofwisseling. De eiwitconcentratie blijkt dus na adrenaline zoowel in bloed als in lympe toe te nemen. Het kan dus niet anders of er vindt een verplaatsing van vocht uit bloed en lympe naar de weefselcellen plaats.

Deze verplaatsing van vocht naar weefselcellen is bij de spiercontractie welbekend. Reeds RANKE (gecit. naar H. MARX en naar E. COOKE) had aangetoond, dat, wanneer één helft van een kikkerlichaam getetaniseerd wordt, terwijl de andere helft in rust blijft, de spieren aan de geprikkelde zijde meer water bevatten dan de spieren aan den anderen kant en dat de hoeveelheid opgenomen water met de verrichte arbeid toenam. Het bleek hem tevens, dat naarmate de spier water opnam, het bloed concentreerde.

E. COOKE bepaalde den osmotischen druk van kikkerspieren en zij vond dat deze in arbeidende spieren grooter is dan in rustende.

Ook J. BARCROFT en T. KATO vonden, dat er gedurende faradische prikkeling van de muscul. gastrocnemius bij den hond een onttrekken van vocht uit de bloedvaten in de actieve weefsels plaatsvond en dat hierdoor de geprikkelde spier ongeveer 20 % in gewicht toenam. Het bleek hun n.l., dat het soortelijk gewicht van de geprikkelde spier duidelijk lager was dan van de rustende spier. Hierdoor konden zij aantonen, dat de gewichtstoename niet berustte op een sterkere bloedhoudendheid van de spier (in welk geval het s.g. ongeveer gelijk zou moeten blijven), maar op een wateropname op de basis van osmotische processen.

Soortgelijke bevindingen vermeldten ook M. BACK, K. M. COGAN en A. E. TOWERS voor de kikker en F. H. SCOTT, E. T. HERRMANN en A. M. SNELL voor de kat.

Het geheele mechanisme van de veranderingen, die na adrenalineinjectie optreden, is nu waarschijnlijk als volgt te verklaren:

De stofwisseling der weefsels wordt door adrenaline verhoogd. Door het ontstaan van katabole stofwisselingsproducten krijgen de weefsels een hogere moleculaire concentratie, met als gevolg een vochtbeweging uit bloed en lympe naar deze weefsels, waardoor bloed en lympe geconcentreerder en visceuser worden. Omgekeerd zullen katabole

producten een beweging van de weefsels naar bloed en lymfhe maken, waardoor deze nog verder in osmotischen druk zullen stijgen. Niet alleen de toeneming van het aantal erythrocyten door vochtonttrekking, ook de verkleining van de erythrocyten door den hooger osmotischen druk én de paralleliteit van deze beide verschijnselen is hiermee verklaard.

Daarnaast krijgen wij nog een specifieke vasoconstrictorische werking van adrenaline op milt of andere bloeddepôts, die de erythrocyten stijging zal accentueeren, maar tevens ten gevolge van den toegenomen capillairdruk een sterkere vorming van weefselvocht, resulterende in een verhoogde lymphestrooming, zal bewerkstelligen. Hetzij door deze verhoogde lymfhe-afvoer, hetzij door constrictie van huidcapillairen, is dan tevens het plethysmographisch vastgestelde feit van afneming van het volume van de ledematen verklaard. In de herstelphase zal het omgekeerde plaatsvinden.

b. Veranderingen in de CO₂ spanning en in de Ph van het bloed.

Over den invloed van de koolzuurspanning op het erythrocyten-volume is veel geschreven. De eerste onderzoekingen op dit punt dateeren, geciteerd naar E. PONDER, van ongeveer 1870. N. ZUNTZ (1868) en A. SCHMIDT (1867) toonden aan, dat wanneer bloed behandeld wordt met CO₂ het chloor uit het serum in de erythrocyt treedt. H. NASSE (1878) breidde deze onderzoekingen uit en vond dat er behalve deze „chlorine shift” tevens een „water shift” van plasma naar erythrocyten optreedt, waardoor de erythrocyten in volume toenemen. Deze bevindingen werden door v. LIMBECK bevestigd (1895). In 1897 wijdde H. J. HAMBURGER aan dit probleem een uitvoerige studie, naar aanleiding van zijn bevindingen, dat de erythrocyten in veneus bloed een geringere osmotische resistentie bezaten dan arterieele erythrocyten.

Hij vond dat, wanneer gedefibrineerd bloed behandeld werd met CO₂ er in het plasma een toeneming van het eiwit-, suiker-, alkali- en vetgehalte optrad en een afneming van het chloorgehalte. Deze resultaten waren dus in overeenstemming met de bevindingen van bovengenoemde onderzoekers. Bij doorleiding van O₂ trad het omgekeerde effect op. Bij doorleiding van CO₂ door bloed vond hij nu in overeenstemming hiermee een toeneming van de haematocriet. Het bleek hem nu, dat

ook in veneus bloed de haematocriet hooger was dan in arterieel bloed (b.v. 35,3 ten opzichte van 34,0 %) terwijl toch de osmotische druk in beide vaatgebieden gelijk was. Deze grootere haematocriet en dus dit grooter celvolume schreef hij toe aan het hoogere CO_2 gehalte van het veneuse bloed. Toen hij nu trachte deze volumetoeneming aan te toonen met diameterbepalingen bleek hem, dat de diameter juist verminderde. De verklaring hiervan was, dat door de volume toeneming de erythrocyt tot den bolvorm gaat neigen, spherischer wordt en dus in dikte toe- maar in diameter afneemt. Ditzelfde gebeurt ook met erythrocyten, die in hypotone zoutoplossing worden gebracht, althans voor zoover de volumetoeneming niet excessief groot is. De dikteverandering heeft in eerste instantie de grootste invloed op het volume. Dit verschijnsel leverde HAMBURGER nu tevens de verklaring waarom veneuse erythrocyten iets minder resistent zijn dan arterieele. In het eerste geval zijn de erythrocyten iets grooter en bolbormiger, reden waarom zij eerder haemolyseeren.

Met voorbijgaan van de verschillende onderzoeken, die door anderen op dit punt zijn gedaan (o.a. L. S. FRIDERICIA) zij hier slechts de verklaring van dit verschijnsel vermeld zooals deze momenteel wordt aangenomen. (C. LOVATT EVANS).

Het bloed bevat verschillende buffersystemen, waarvan sommige zich in plasma (bicarbonaat, proteïnen en kleine hoeveelheden fosphaat) sommige zich in de erythrocyten bevinden (haemoglobine, diphosphoglyceraat en adenosinetriphosphaat). Wanneer nu de koolzuurspanning van het bloed toeneemt, zal de reactie



van links naar rechts verschoven worden.

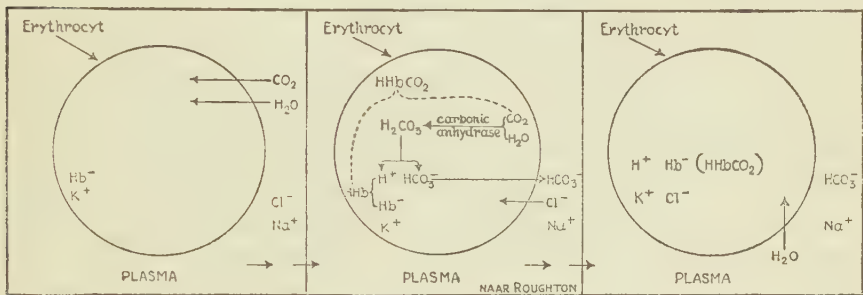
De reactie $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ wordt in beide richtingen gecatalyseerd door een enzyme genaamd „carbonic-anhydrase”.

Dit enzyme versnelt dus de vorming van CO_2 uit H_2CO_3 , maar het versnelt ook de omgekeerde reactie n.l. de vorming van H_2CO_3 uit H_2O en CO_2 wanneer dit laatste aan het bloed wordt toegevoegd. Het enzyme is in het bloed alleen in de erythrocyt aanwezig.

Het in deze reactie gevormde waterstof-ion wordt door de verschillende buffers opgevangen. Omdat nu zoowel CO_2 als H_2O de erythrocytenmembraan vrij kunnen passeeren en omdat het haemoglobine de belangrijkste buffer is, zal dit proces zich meer in de erythrocyten, dan in het plasma afspelen. Er zullen dus in de erythro-

cyten de meeste HCO_3^- ionen gevormd worden. Omdat de erythrocyt goed permeabel is voor HCO_3^- zal er dus een uittreden van HCO_3^- naar plasma willen plaatsvinden. De erythrocytenmembraan is echter slechts permeabel voor anionen en dit negatief geladen HCO_3^- kan niet door een kation worden begeleid maar kan slechts dan uittreden in het plasma als er een ander anion b.v. Cl^- in de erythrocyt treedt. Een gedeelte van het CO_2 zal in de erythrocyt nog aan het haemoglobine zelf gebonden worden. (z.g. carbamino-verbinding).

Het onderstaande schema mag een en ander verduidelijken.



Bij toenemende CO_2 spanning krijgen wij dus een toeneming van de alkali-reserve in plasma, nog geaccentueerd door een afnemng van het watergehalte, verder een afnemng van het chloorgehalte in het plasma en een toeneming van het erythrocytenvolume en van het chloorgehalte van de erythrocyt.

Ook wanneer op andere wijze dan door verhooging van de CO_2 spanning de Ph van het bloed gewijzigd wordt, treden veranderingen in het erythrocytenvolume op. Hierop had reeds H. J. HAMBURGER gewezen. Hij vond, dat het erythrocytenvolume toenam bij toevoeging van een zuur en afnam bij toevoeging van alkali. In de op pag. 66 vermelde proef is dit ook te zien.

A. C. HAMPSON en M. MAIZELS gingen dit uitvoerig na. Zij bepaalden het erythrocytenvolume in fosphaatbuffers van verschillende Ph. en voor verschillende osmotische concentraties (kryoscopisch bepaald). Hierbij vonden zij, dat, tusschen het gebied Ph 8.1 en Ph 5.4, het erythrocytenvolume bij toenemende zuurgraad geleidelijk toenam. Dit gold voor alle osmotische concentraties tusschen Δ 0.6317 en 0.2845. Uit hun curve valt af te lezen, dat voor de osmotische

concentratie Δ 0.5625 deze toeneming van Ph 8.1 tot Ph5.4 ongeveer 16 % bedraagt, dus ongeveer 0.6 % per 0.1 Ph-eenheid. Bij hogere resp. lagere Ph steeg resp. daalde het erythrocytenvolume weer.

Voor de Ph veranderingen binnen de grenzen van 5.4 en 8.1 wordt de volgende verklaring gegeven (zie J. P. PETERS). Wanneer een zuur aan een biologische vloeistof die eiwitten bevat, wordt toegevoegd, dan zal het zure anion zich combineren met de base afkomstig van het zwak gedissocieerde eiwit en een sterk gedissocieerd zout vormen, waardoor het aantal osmotisch actieve deeltjes stijgt. Daar de cellen meer eiwit bevatten dan het plasma, zal dit proces zich dus meer in de cellen afspelen, die daardoor zwellen.

De mogelijkheid moest dus worden overwogen, of er na adrenaline-injectie zoodanige veranderingen in de Ph of CO₂ spanning optreden, dat deze mede van invloed kunnen zijn op het erythrocytenvolume. Dit moest speciaal daarom worden overwogen, omdat het bekend is, dat na adrenaline-injectie een daling van de alkalireserve en een stijging van het melkzuurgehalte van het bloed optreedt. (C. F. CORI e.a.; W. O. FENN e.a.; A. SCHEUNERT en C. MÜLLER; R. AUVERGNAT e.a.; J. A. COLLAZO en J. PUYAL).

Om hieromtrent een inzicht te krijgen werd in enkele gevallen de Ph van het bloed en/of het totaal CO₂ gehalte van het bloed bepaald. De getallen die het totaal CO₂ gehalte weergeven, zijn verkregen op de in Hoofdstuk IV beschreven methode. Na het aanbrengen van de aldaar vermelde correctie, werd het afgelezen gasvolume omgerekend voor 100cc plasma bij 37° C.

Voor de hieronder volgende berekening zie bij O. M. HENRIQUES, F. J. W. ROUGHTON en E. LEHNARTZ.

Wanneer CO₂ met een waterige oplossing in contact komt, zal een gedeelte van dit CO₂ in het water oplossen. De absorptiecoëfficiënt van water voor CO₂ is bij 37° C. en 760 mm Hg. 0.57 d.w.z. dat onder deze omstandigheden in 1cc water 0.57cc CO₂ wordt opgelost. Dit CO₂ is gedeeltelijk als H₂CO₃ aanwezig

$$\frac{[\text{H}_2\text{C O}_3]}{[\text{CO}_2] [\text{H}_2\text{O}]} = k_1$$

of, omdat de concentratie van water constant is

$$(1) \quad \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{CO}_2]} = k_1'$$

Het $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ echter is gedeeltelijk gedissocieerd in waterstof- en bicarbonaat-ionen

$$(2) \quad \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = k_2$$

waarin k_2 de z.g. eerste dissociatie constante van H_2CO_3 is.

Uit (1) en (2) volgt

$$\frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} = k_2 \times k'_1$$

$$\text{Dus (3)} \quad [\text{H}^+] = k \times \frac{[\text{CO}_2]}{[\text{HCO}_3^-]}$$

Deze k heeft bij 38°C . de waarde $10^{-6.33}$.

Volgens de moderne electrolyttheorieën moet men echter in plaats van de concentraties de z.g. „activiteiten” gebruiken, omdat de activiteiten niet met de concentraties identiek zijn. Speciaal geldt dit voor het bicarbonaat.

De activiteit is gelijk aan de concentratie vermenigvuldigd met een z.g. activiteitscoëfficiënt f .

Deze f is bij 38°C . voor $[\text{CO}_2] = \pm 1.03$

en voor $[\text{HCO}_3^-] = \pm 0.64$

In bovengenoemde formule (3) ingelascht:

$$[\text{H}^+] = 10^{-6.33} \times \frac{1.03 [\text{CO}_2]}{0.64 [\text{HCO}_3^-]} \quad \text{of}$$

$$(4) \quad [\text{H}^+] = 10^{-6.12} \times \frac{[\text{CO}_2]}{[\text{HCO}_3^-]}$$

Wanneer nu de Ph en het totaal CO_2 gehalte in een bepaald geval bekend zijn, kan hieruit de CO_2 spanning als volgt berekend worden:

Stel b.v. Ph 7.43 en het totaal CO_2 gehalte 67.6 cc.

Stellen wij de hoeveelheid CO_2 , die uit 100cc plasma bij 37°C . vrijkomt uit het CO_2 dat als zoodanig aanwezig is op a cc

en de hoeveelheid CO_2 die uit het bicarbonaat vrijkomt op b cc dan wordt het totale CO_2 gehalte weergegeven door

$$(A) \quad a + b = 67.6 \text{ cc.}$$

De molaire concentratie van het CO_2 is in geval $= \frac{a}{2240} \times \frac{273}{310}$ grammoleculen/Liter

en de molaire concentratie van het $[\text{HCO}_3^-]$ (omdat uit 1 grammolecuul HCO_3^- 1 grammolecuul CO_2 vrijkomt) $= \frac{b}{2240} \times \frac{273}{310}$ gramme-
culen/Liter.

Voor de verhouding $\frac{[\text{CO}_2]}{[\text{HCO}_3^-]}$ mogen wij dus schrijven

$$\frac{[\text{CO}_2]}{[\text{HCO}_3^-]} = \frac{\frac{a}{2240} \times \frac{273}{310}}{\frac{b}{2240} \times \frac{273}{310}} = \frac{a}{b}$$

Hieruit en uit (4) volgt:

$$10^{-7.43} = 10^{-6.12} \times \frac{a}{b}$$

$$(B) \quad \frac{a}{b} = 10^{-1.31} = 0.049$$

Uit (A) en (B) volgt

$$a = 3.1 \text{ cc}$$

$$b = 64.5 \text{ cc}$$

Met behulp van de absorptiecoëfficiënt is de CO_2 spanning te berekenen. Deze bedraagt in dit geval:

$$\frac{3.1}{57} \times 760 = 41.3 \text{ mm Hg.}$$

Op deze wijze werden de in de tabellen vermelde gegevens verkregen.

	erys mm ³	hcriet %	vol. μ ³	△ °C.	Ph.	totaal CO ₂ vol % bij 37°	a	b	partieele CO ₂ spanning in mm Hg
Zrs. (23).									
nuchter.....	4.610.000	45.1	97.8	—	7.43	67.6	3.1	64.5	41.3
na 15 min. ...	4.530.000	44.8	98.9	—	7.45	63.4	2.8	60.6	37.3
„ 30 „ ...	4.610.000	43.8	95.0	—	7.47	64.5	2.8	61.7	37.3
„ 45 „ ...	4.340.000	43.0	99.1	—	7.49	59.1	2.4	56.7	28.5
Brnd (24).									
nuchter.....	4.880.000	44.7	91.6	—	7.39	64.5	3.3	61.2	44.0
na 15 min. ...	4.780.000	46.6	97.5	—	7.42	59.2	2.8	56.4	37.3
„ 30 „ ...	4.650.000	45.2	97.2	—	7.43	60.2	2.8	57.4	37.3
„ 45 „ ...	4.440.000	45.1	100.7	—	7.41	56.0	2.7	53.3	36.0

	erys mm ³	hcriet ·%	vol. μ ³	Δ °C.	Ph.	totaal CO ₂ vol % bij 37°	a	b	partieele CO ₂ spanning in mm Hg
v. Gr.-B. (15).									
nuchter.....	4.500.000	41.7	92.7	0.54(4)	—	57.1	—	—	—
na 15 min. ...	4.690.000	42.4	90.4	0.55(2)	—	56.0	—	—	—
„ 30 „ ...	4.940.000	44.2	89.5	0.55(5)	—	54.9	—	—	—
„ 45 „ ...	4.790.000	42.6	89.0	0.56(4)	—	53.8	—	—	—
Kup (12).									
nuchter.....	4.960.000	45.7	92.1	0.56(5)	7.47	—	—	—	—
na 15 min. ...	5.240.000	46.2	88.2	0.57(9)	7.48	—	—	—	—
„ 30 „ ...	5.250.000	46.3	88.2	0.57(4)	7.48	—	—	—	—
„ 45 „ ...	5.060.000	46.1	91.6	0.56(5)	7.49	—	—	—	—

Uit deze gegevens blijkt, dat de Ph, de partieele CO spanning en de bicarbonaatconcentratie (b) veranderingen vertoonen.

Wat de Ph betreft, deze beweegt zich in de drie hier vermelde gevallen in de alkalische richting.

Hierbij moet echter worden gewezen op de in Hoofdstuk I Ve genoemde bezwaren, die aan de gebruikte techniek kleven. In verband met de groote hoeveelheden bloed, die voor deze volledige proeven noodig waren, werd van duplobepalingen afgezien en om dezelfde reden ook de waarschijnlijke fout niet bepaald. De verschuiving van de Ph in de eerste twee gevallen is wel significant, in het vierde geval echter minimaal.

De partieele CO₂ spanning en de bicarbonaatconcentratie blijken in onze proeven steeds te dalen.

In deze proeven werden deze waarden echter berekend uit het totaal CO₂ gehalte en de Ph. Men zou tegen deze uitkomsten het bezwaar kunnen hebben, dat hierin de Ph is verwerkt, waartegen hierboven reserve is gemaakt. Maar ook indien bij de berekening een gelijkblijvende Ph was aangenomen, zouden beide waarden zich in dalende lijn bewegen (immers het totaal CO₂ gehalte blijkt steeds te dalen. Zie ook hoofdstuk IV Pat. v. D. VR. 16).

Voor geval ZRS. bij gelijkblijvende Ph. 7.43:

partieele CO ₂ spanning resp.	41.3	40.0	40.0	37.3 mm/Hg.
bicarbonaatconcentratie resp.	64.5	60.4	61.5	56.3 vol % CO ₂

Voor geval BRND bij gelijkblijvende Ph 7.39:

partieele CO ₂ spanning resp.	44.0	41.3	41.3	38.7 mm/Hg.
bicarbonaatconcentratie resp.	61.2	56.1	57.1	53.1 vol % CO ₂

Voor geval v. GR.-B. bij een veronderstelde Ph 7.40:

partieele CO ₂ spanning resp.	37.7	36.4	36.4	35.1 mm/Hg.
bicarbonaatconcentratie resp.	54.2	53.2	52.1	51.1 vol % CO ₂

Zoo de Ph bepalingen dus met eenige reserve beoordeeld moeten worden, de daling van de partieele CO_2 spanning en van de bicarbonaat-concentratie mag wel reëel geacht worden.

De interpretatie van deze gegevens is niet eenvoudig. De werking van adrenaline is een zeer complex gebeuren, waarbij verschillende mechanismen zoodanig in elkaar grijpen, dat het niet gemakkelijk is om uit te maken, welk mechanisme primair is.

Een mogelijke verklaring voor deze verschijnselen is, dat onder invloed van 0.7 cc 1 : 1000 adrenaline subcutaan de ademfrequentie met 26 % en het ademvolume met 42 % stijgt (zie bij GOODMAN & GILMAN, blz. 406). Bovendien zal door de verslapping van de bronchiaalmusculatuur en door vermindering van de zwelling van het bronchiaalslijmvlies de oxygenatie van het bloed nog geïntensiveerd worden. De vermindering van de CO_2 spanning en de verschuiving van de Ph naar den alkalischen kant zouden hiermee verklaard kunnen worden.

De daling van bicarbonaatconcentratie kan dan, of wel als een compensatiemechanisme opgevat worden (gelocaliseerd in de nier) of wel berusten op het binden van zure stofwisselingsproducten, zooals melkzuur, misschien ook op beide.

De vraag, of deze veranderingen in de CO_2 spanning en in de Ph een belangrijke invloed op het erythrocytenvolume hebben, moet ontkennend beantwoord worden, want niet alleen zijn de Ph veranderingen slechts gering, bovendien zou in de eerste twee gevallen, waar de Ph verandering nog het duidelijkst is, de verschuiving naar den alkalischen kant een kleiner celvolume doen verwachten en dit blijkt juist groter te worden. Hetzelfde geldt ook voor de verminderde CO_2 spanning. Bovendien zien wij uit de curves, waarbij tevens de vriespuntsverlaging werd bepaald, dat er geen correlatie bestaat tusschen de veranderingen in de Ph, resp. CO_2 spanning en het gemiddeld celvolume, maar dat deze correlatie wel aanwezig is tusschen het gemiddeld celvolume en den totalen osmotischen druk.

De veranderingen in de Ph en in de CO_2 spanning zullen dus wel eenigen invloed hebben op het gemiddeld celvolume, maar ten opzichte van de veranderingen in den osmotischen druk slechts een ondergeschikte rol spelen.

§ II. Veranderingen ten aanzien van den vorm der erythrocyten.

Daar de erythrocyten, zooals in het voorgaande werd beschreven, veranderingen in hun gemiddelde grootte vertoonen, is het van belang na te gaan welke afmetingen van de erythrocyt veranderen m.a.w. of de dikte, de diameter, dan wel beide veranderen.

Het is gebruikelijk diameterbepalingen te verrichten in gedroogde bloedfilms volgens de methode van PRICE-JONES. Zooals zal blijken is deze werkwijze voor ons doel ongeschikt.

Reeds E. PONDER beschreef, dat voor exacte diameterbepalingen het gebruik van gedroogde bloedpreparaten onjuist is, omdat tijdens het drogen van de preparaten de erythrocyten schrompelen. Niet alleen, dat de op deze wijze gevonden diameter kleiner zal zijn dan die zooals de erythrocyt werkelijk in het plasma heeft (p.m. 10% schrompeling), maar bovendien is de graad van schrompeling niet constant. Zoo vond PONDER een verschil van 0.6μ in de gemiddelde diameter van de roode cellen in twee bloedfilms die van hetzelfde bloed onder dezelfde omstandigheden waren vervaardigd en gedroogd. Zelfs in deelen van éénzelfde preparaat vond bij verschillen van soms 0.6μ . Kleine verschillen zijn volgens hem dan ook op deze wijze niet aantoonbaar.

Maar zelfs al zou deze methode exacte waarden opleveren voor de erythrocytendiameter in gedroogden vorm, dan nog was deze methode voor het meten van de erythrocytendiameter in physiologische omstandigheden ongeschikt. Want zooals uit het voorgaande is gebleken, hangt de grootte van de erythrocyt in dat geval voornamelijk af van eigenschappen, en wel speciaal van den osmotischen druk, van het plasma. In gedroogde films zullen deze verschillen wegvallen. Erythrocyten, die onder verschillende physiologische omstandigheden verschillende grootte hebben, zullen dus in het gedroogde preparaat een gelijke basis- of grondvorm aannemen. Misschien mag men deze gang van zaken het beste vergelijken met rubber speelgoed-ballonnetjes, die groter of kleiner zullen zijn al naar gelang de atmosferische druk lager of hooger is, maar welke doorgeprikt en leeg geloopt alle dezelfde grondmaten hebben. Werkende met gedroogde bloedfilms zal men dus wel een indruk kunnen krijgen van de grondstructuur en grootte van de erythrocyt, maar niet van de maten zooals die in physiologische omstandigheden kunnen wisselen. Voor dat doel zijn bepalingen van den erythrocytendiameter in eigen plasma noodzakelijk. Het beste is

dan, de fotografische methode te gebruiken. Hierbij doen zich echter belangrijke moeilijkheden voor:

Door de sterke en zeer snelle geldrolvorming van de erythrocyten, indien deze in eigen plasma verblijven, zijn slechts enkele erythrocyten per gezichtsveld vrij te fotografeeren en gezien de tamelijk sterke randverteekening nog minder te meten. Daar deze methode dus behalve tijdroovend bovenal zeer kostbaar was, wat betreft het schaarsche fotografische materiaal, kon dit onderzoek niet verder uitgewerkt worden. In de literatuur is echter over de diameter van de erythrocyt onder diverse omstandigheden reeds veel bekend.

Wanneer het erythrocytenvolume toeneemt, hetzij door de erythrocyten te brengen in hypotoon plasma (E. PONDER) hetzij door toevoeging van CO_2 of zuur (H. J. HAMBURGER) hetzij door stase bij 37 graden C. (B. BERGENHEM en R. FAHRAEUS) steeds blijkt er in deze gevallen bij een toeneming van het volume een afneming van de diameter plaats te vinden. De dikte neemt dus toe, de erythrocyt wordt bolvormiger. Pas als de erythrocyt in zeer sterk hypotoon milieu gebracht wordt zal ook de diameter toenemen en de erythrocyt uiteindelijk barsten.

Op grond van deze literatuurgegevens mag dus wel aangenomen worden, dat het grooter worden van de erythrocyt na adrenaline-injectie zich voornamelijk uit in een grooter worden van de dikte en in een geringe afneming van de diameter en dat bij kleiner worden van het volume het omgekeerde plaats vindt.

§ III. Veranderingen ten aanzien van het haemoglobine-gehalte en den kleur-index.

In § I van dit hoofdstuk werd de invloed van subcutane adrenaline-injectie op de haematocriet en het gemiddeld celvolume besproken; thans moet aandacht worden besteed aan de veranderingen in het haemoglobinegehalte en den kleurindex.

Uit de in het begin van dit Hoofdstuk vermelde gegevens en de daaraanvolgende beschouwingen blijkt:

dat wanneer het erythrocytengehalte toeneemt het gemiddeld celvolume én de kleurindex kleiner wordt en dat een daling van het erythrocytental met een stijging van het gemiddeld celvolume en met een grooter worden van den kleurindex gepaard gaat.

dat de gevonden verschillen statistisch reëel zijn, en dat ook in de literatuur soortelijke waarnemingen zijn gedaan.

Men zou verwachten, dat bij een stijging van het aantal erythrocyten ook een evengroote stijging van het haemoglobine gehalte optreedt. Wanneer nu om de een of andere reden de erythrocyt kleiner zou worden, zou de erythrocyt het haemoglobine meer geconcentreerd moeten bevatten. Dit blijkt nu niet het geval te zijn. De stijging van het haemoglobinegehalte gaat niet parallel met de erythrocyten stijging, maar met de haematocriet toeneming. De verhouding haemoglobine/haematocriet blijkt bij eenzelfde patient gedurende de geheele proef steeds binnen nauwe grenzen constant te zijn. Dit wil dus zeggen, dat de haemoglobine concentratie in de erythrocyt dus de hoeveelheid haemoglobine per ruimte-eenheid van erythrocyt steeds gelijk is.

Niet de in figuur A weergegeven verandering vindt plaats, maar de in figuur B geteekende.



Fig. A



Fig. B

Ook bij een daling van het erythrocytenghalte en een daarmee gepaard gaande stijging van het erythrocytenvolume blijkt weer het haemoglobinegehalte van de erythrocyt constant te blijven. Dus niet de in figuur C, maar de in figuur D weergegeven verandering treedt op.



Fig C



Fig. D

Hierbij zijn nu twee mogelijkheden te overwegen:

A. De veranderingen in het gemiddeld celvolume én in den kleurindex berusten op een erbij komen of eraf gaan van kleinere erythrocyten met minder haemoglobine.

In het begin van dit hoofdstuk (pag. 38 e.v.) werd aangetoond, dat voor de verandering in het gemiddeld celvolume deze verklaring niet juist is, maar dat de verandering berust op een verandering van het volume van alle erythrocyten over de geheele linie. De in de daarop

volgende paragrafen beschreven verschijnselen zijn hiermede goed in overeenstemming.

Ook voor het haemoglobinegehalte kan de bovengenoemde suppositie niet van toepassing zijn, want de beide bijzondere gevallen van BRM 2 en MLD. zijn hiermee niet te verklaren. In deze gevallen blijkt er bij een afnemend aantal erythrocyten zelfs een toeneming van het haemoglobinegehalte op te treden.

	erythro. /mm ³	haemo- glob. %	haema- tochr. %	volume μ ³	kleurindex
Brm. II (6).					
nuchter	5.050.000	97.4	46.2	93.4	0.96
na 17½ min.	4.620.000	101.6	47.7	103.2	1.10
Mld. (20).					
nuchter	4.850.000	87.2	36.5	75.2	0.90
na 40 min.	4.450.000	94.1	39.9	89.7	1.06

Het kan dus niet anders, of in deze gevallen moet er een toeneming van de haemoglobinehoeveelheid van de erythrocyten in de bloedbaan hebben plaats gevonden. De tweede mogelijkheid blijft dus over:

B. De toeneming van den kleurindex van de erythrocyten berust op een toeneming van de hoeveelheid haemoglobine in alle erythrocyten. Bij een afnemng van den kleurindex neemt de hoeveelheid in alle erythrocyten af.

De volgende vragen doen zich nu voor:

- a. Er blijkt een duidelijke correlatie te bestaan tusschen de grootte en de hoeveelheid haemoglobine van de erythrocyt. Wat is nu primair?

De volume verandering is primair en de haemoglobine verandering is secundair.

De haemoglobine verandering is primair en de volume verandering is secundair.

Beide veranderingen zijn gelijktijdig maar onafhankelijk van elkaar aanwezig.

- b. Waar blijft bij een kleiner worden van den kleurindex dus bij een afnemng van de hoeveelheid haemoglobine per erythrocyt het haemoglobine, resp. waar komt bij het grooter worden van den kleurindex het haemoglobine vandaan? Noch vóór, noch ná toediening van adrenaline vertoont het serum eenig spoor van haemolyse.

Ad a. De correlatie, die er bestaat tusschen het celvolume en den kleurindex, is in de menschelijke pathologie geen ongewoon verschijnsel. Bij de pernicieuze anaemie vinden wij een verhoogden kleurindex en tevens een groot gemiddeld celvolume, bij een ernstige hypochrome anaemie is het gemiddeld celvolume steeds verminderd. J. J. DE JONG bestudeerde de beteekenis van den kleurindex van het bloed. Hij kon aantoonen, dat er steeds bij een verhoogden, normalen of verlaagden kleurindex resp. een vergroot, normaal of verkleind gemiddeld celvolume aanwezig was. Wanneer hij het haemoglobinegehalte deelde door de haematocriet, vond hij in 132 van de 133 onderzochte gevallen steeds een ongeveer gelijk quotiënt bij de meest uiteenlopende bloedziekten. Bij de verschillende patienten kunnen dus de grootte en de hoeveelheid haemoglobine van de erythrocyt variëren, constant is hun quotient: de haemoglobine-dichtheid.

Bij de geleidelijk zich ontwikkelende bloedziekten blijkt dus het erythrocytenvolume zich aan de beschikbare hoeveelheid haemoglobine in een constante verhouding aan te passen.

Hoewel men zich deze geleidelijke aanpassing wel kan voorstellen door haar te localiseeren in het beenmerg bij den aanmaak van nieuwe erythrocyten, hoe dit mechanisme werkt bij de geconstateerde snelle physiologische schommelingen, is moeilijker te begripen.

De volgende proeven werden verricht om te trachten een antwoord op de onder *a* gestelde vragen te vinden. Allereerst werd nagegaan of een toeneming van het aantal erythrocyten ten opzichte van de hoeveelheid plasma soms eenig effect op volume of haemoglobinegehalte zou hebben. Van een gezonden proefpersoon werd door vene-punctie bloed verkregen en met heparine onstolbaar gemaakt, gecentrifugeerd, plasma van erythrocyten gescheiden en volgens onderstaand schema over vijf reageerbuizen verdeeld. Na mengen werd uit één buis het aantal erythrocyten geteld en hieruit de waarden voor de andere buizen berekend. Uit alle buizen werd het haemoglobinegehalte en de haematocriet bepaald.

cc erypap	cc plasma	erythrocyten /mm ³	hb. %	hcriet ‰	hb/criet	volume μ ³	K.I.
1	3	2.370.000	44.5	22.6	1.97	95.4	0.94
1½	2½	3.555.000	65.0	34.1	1.91	95.9	0.92
2	2	4.740.000	87.4	45.2	1.93	95.4	0.92
2½	1½	5.925.000	107.3	56.3	1.91	95.0	0.91
3	1	7.110.000	128.7	67.6	1.90	95.8	0.91

De toeneming van het aantal erythrocyten op zichzelf heeft dus op het erythrocytenvolume geen invloed. De geringe daling van den kleurindex is evenmin significant en ligt binnen de waarschijnlijke fout der bepaling (5.3 %).

Ook vergrooting van het gemiddeld erythrocytenvolume door hypotoon plasma bleek geen vergrooting van den kleurindex teweeg te brengen.

cc erypap	cc plasma	cc aq. dest.	erythrocyten /mm ³	hb. %	hcr. %	hb/criet	volume μ ³	K.I.
2	1	1	4.200.000	81.7	48.3	1.69	115.0	0.97
2	1 1/4	3/4	4.200.000	82.5	45.0	1.88	107.1	0.98
2	1 1/2	1/2	4.200.000	81.9	42.3	1.93	100.7	0.98
2	1 3/4	1/4	4.200.000	82.5	40.2	2.05	95.7	0.98
2	2	—	4.200.000	82.8	38.6	2.15	91.9	0.99

Evenmin bleek een toeneming van het gemiddeld celvolume door stase van bloed gedurende 24 uur bij 38° Celsius met een grooteren kleurindex gepaard te gaan.

	erythrocyten	hb. %	hcr. %	hb/cr.	vol. μ ³	K.I.
vol heparine bloed 24 uur in ijskast	5.020.000	98.6	45.5	2.17	90.6	0.98
hetzelfde heparine bloed 24 uur in broedstoof .	5.020.000	99.6	58.4	1.70	116.3	0.99

De geringe toeneming van het haemoglobinegehalte zal waarschijnlijk berusten op een iets sterkere verdamping in de broedstoof dan in de ijskast.

Vergrooting resp. verkleining van het gemiddeld erythrocytenvolume door toevoeging van zuur resp. alkali deed evenmin een verandering in het haemoglobinegehalte ontstaan.

	erythrocyten /mm ³	hb. %	hcr. %	hb/criet	vol. μ ³	K.I.
2 cc bloed 0.2 cc HCl (Δ 0.573)	3.510.000	64.6	36.6	1.76	104.3	0.92
2 cc bloed 0.2 cc NaCl (Δ 0.573)	3.510.000	64.3	32.8	1.96	93.4	0.92
2 cc bloed 0.2 cc NaOH (Δ 0.579)	3.510.000	64.3	31.8	2.02	90.6	0.92

Is omgekeerd door toevoeging van een haemoglobine-oplossing aan een erythrocytensuspensie vergrooting van het erythrocytenvolume te verkrijgen? De hiervoor benodigde haemoglobine-oplossing werd gemaakt door de erythrocyten met water te haemolyseeren. Na toevoeging van voldoende NaCl (waardoor de vloeistof dekkleurig wordt

door het opnieuw zichtbaar worden van de membranen) werd gecentrifugeerd en de heldere bovenstaande vloeistof kryoscopisch op dezelfde osmotische concentratie gebracht als de contrôlevloeistof.

	erythrocyten	hcriet	volume
	/mm ³	%	μ ³
1 cc erys 2 cc NaCl	3.110.000	26.2	84.2
2 cc „ 1 cc NaCl	6.220.000	52.1	83.8
1 cc „ 2 cc Hb oplossing	3.100.000	25.1	83.0
2 cc „ 1 cc Hb „	6.220.000	51.9	83.4

Het is dus niet mogelijk gebleken om in vitro door veranderingen in het erythrocytenvolume aan te brengen een toe- of afnemning van den kleurindex te verkrijgen. Evenmin was het mogelijk door toevoeren van haemoglobine rond de erythrocyt het volume te doen toenemen. Ook in vivo kon F. H. SMIRK door toediening van een voldoende hoeveelheid water per os wel een vergrooting van het volume maar geen daarmee parallel gaande toeneming van het haemoglobinegehalte verkrijgen. De onder *a* gestelde vragen n.l. of de volumeverandering dan wel de haemoglobineverandering primair is of dat beide onafhankelijk van elkaar plaatsvinden, kunnen dus op grond van deze vitro-experimenten niet beantwoord worden.

Ad b. Vroeger (zie pag. 63 en 38) werd aangetoond, dat de verandering van het haemoglobinegehalte der erythrocyten en van den kleurindex na adrenaline-injectie niet verklaard kunnen worden door de bijmenging of onttrekking van kleine of groote erythrocyten uit bloeddepôts etc. Dit voert tot de alternatieve verklaring, dat deze verandering van het haemoglobinegehalte zich afspeelt in de circuleerende erythrocyten zelf, hetgeen dus met zich mee zou brengen een verdwijnen van haemoglobine uit de erythrocyten, resp. een verschijnen van haemoglobine in de erythrocyten.

Daar haemoglobine als zoodanig in het plasma niet, of slechts in onbeteekenende sporen aanwezig is en bovendien haemoglobine als zoodanig niet door de intacte erythrocytenmembraan kan treden (zie hierboven) noch naar binnen noch naar buiten, zou de bovenvermelde verklaring met zich meebrengen de snelle destructie van haemoglobine resp. de snelle opbouw van haemoglobine in de erythrocyt.

Daar het niet aannemelijk is, dat in de erythrocyten zelf voldoende

materiaal voor den opbouw van haemoglobine aanwezig is, zou dit beteekenen, de aanwezigheid van deze materialen in het bloedplasma en de diffusie hiervan door de erythrocytenmembraan naar binnen.

Omgekeerd zou bij de destructie van haemoglobine in de erythrocyten verwacht kunnen worden, dat de afbraakproducten naar buiten diffundeeren. De belangrijkste en de gemakkelijkst te identificereen substantie, die bij dezen opbouw en afbraak een rol zou moeten spelen is het ijzer.

Deze hypothese, die op het eerste gezicht wel onwaarschijnlijk lijkt, kan misschien eenigen steun ontleenen aan de experimenten van A. VANNOTI en TH. SIEGRIST.

Deze onderzoekers bestudeerden de haemoglobine stofwisseling in steriele beenmergcultures. Zij toonden aan, dat bij toevoeging van een steriele haemoglobine-oplossing aan een beenmergcultuur een geringe toeneming van het haemoglobinegehalte optrad onder afnemning van de serumijzerfractie. Dit proces was slechts van korten duur. Na ongeveer vier uur nam de autolyse de overhand en verminderde de hoeveelheid haemoglobine onder toeneming van het ijzer en het bilirubine. Werd aan de beenmergcultuur plus haemoglobine-oplossing tevens versch serum toegevoegd, dan trad er een duidelijke en sterke stijging van het haemoglobinegehalte op onder gelijktijdige sterkere daling van het serumijzer. De autolyse trad nu pas na ongeveer tien uur in. Het bilirubinegehalte, dat eerst gedaald was, nam nu weer toe. Zij concludeerden hieruit, dat het beenmerg haemoglobine kan synthetiseeren, ten koste van het ijzer en van de „pigmenten” uit het serum.

Hieruit blijkt dus, dat levende beenmergcellen in staat zijn tot synthese van haemoglobine uit bilirubine en ijzer. Toch mag niet uit het oog verloren worden, dat beenmergcellen actieve, volwaardige cellen zijn, waarmee erythrocyten niet op een lijn mogen worden gesteld. Erythrocyten immers missen talrijke eigenschappen van de levende cel. Zij hebben geen kern, geen aantoonbare stofwisseling, geen vermogen tot vermenigvuldiging etc. Het zijn in hoofdzaak zakjes gevuld met een geconcentreerde haemoglobine-oplossing! Het is dus moeilijk te begrijpen, dat erythrocyten in staat zouden zijn tot het volvoeren van dergelijke actieve stofwisselingsprocessen als de opbouw van haemoglobine uit diffundeerbare substanties.

Daar echter een betere verklaring van het geobserveerde phenomeen tot dusverre niet beschikbaar is, zal toch deze hypothese nader getoetst moeten worden. Op grond hiervan werd de mogelijkheid overwogen om door middel van serumijzerbepalingen een inzicht te krijgen waar het haemoglobine vandaan komt bij toeneming van den kleurindex resp. waar het blijft bij kleiner worden van den kleurindex. Hieronder volgen eenige proefresultaten:

Lmn. (13).

	Vol. μ^3	Serumijzer γ %
nuchter	107.4	70
na 15 min.	104.1	122
„ 30 „	106.9	84
„ 45 „	112.2	94

Rom. (14).

	Vol. μ^3	Serumijzer γ %
nuchter	93.5	113
na 15 min.	95.8	166
„ 30 „	98.7	150
„ 45 „	95.2	148

In de volgende gevallen werd tevens een correctie aangebracht voor indikking resp. verdunning van het bloed berekend uit de verandering van de plasmaeiwitconcentratie.

Els (19).	Serum- eiwit gecor.		S.ijzer	
	Vol. μ^3	ijzer γ %	%*	γ %
nuchter ...	93.2	104	100	104
na 25 min.	92.5	92	100	92
„ 45 „	93.2	110	99.6	110
„ 60 „	97.5	72	98.8	73

Brma III (6).

nuchter ...	93.2	87	100	87
na 25 min.	91.8	97	105.6	92
„ 45 „	96.4	86	105.0	82
„ 70 „	99.4	86	98.0	88

de Gr. (22).

nuchter ...	92.1	96	100	96
na 25 min.	93.5	88	97.7	90
„ 40 „	95.8	79	99.1	80
„ 60 „	90.2	92	100.6	91

Brnd. (24).

nuchter ...	91.6	102	100	102
na 15 min.	97.5	104	104.6	89
„ 30 „	97.2	72	103.3	70
„ 45 „	100.7	102	102.9	99

Vig. (18).	Serum- eiwit gecor.		S.ijzer	
	Vol. μ^3	ijzer γ %	%*	γ %
nuchter ...	100.8	117	100	117
na 25 min.	102.9	90	99.6	90
„ 45 „	102.1	102	100.4	102
„ 60 „	103.6	107	100	107

Sch. II (4).

nuchter ...	96.9	117	100	117
na 25 min.	87.1	107	102.6	104
„ 45 „	92.8	97	102.6	95
„ 65 „	92.1	102	100.5	103

Mld. (20).

nuchter ...	75.2	—	100	—
na 25 min.	88.3	105	102.7	102
„ 40 „	89.7	115	99.4	116
„ 60 „	83.7	137	99.4	138

Zrs. (23).

nuchter ...	97.8	172	100	172
na 15 min.	98.9	87	94.2	103
„ 30 „	95.0	113	93.6	120
„ 45 „	99.1	105	90.1	115

Om tevens een indruk te krijgen van de grootte-orde der te verwachten serumijzer veranderingen werd voor het geval BRMA III (6 miltloos) en voor geval DE GR. (22 normaal) als volgt te werk gegaan:

Voor BRMA III:

In nuchteren toestand waren 5.290.000 erythrocyten per mm³ aanwezig met een haemoglobinegehalte van 103,7 %.

Na 25 min. waren 5.460.000 erythrocyten aanwezig met een haemoglobinegehalte van 105,3 %.

100cc van dit bloed (na 25 min.) bevat nu $\frac{105,3}{100} \times 16 = 16,85$ gr. haemoglobine.

Omdat haemoglobine 0,0335 % ijzer bevat zou zich in deze 100cc dus $\frac{16,85}{100} \times 0,0335 = 0,005645$ gr. ijzer bevinden d.i.

5645 gamma haemoglobine-ijzer.

Indien het haemoglobine evenredig met de erythrocyten-toeneming was gestegen, zou het haemoglobinegehalte $\frac{5,46 \times 103,7}{5,29} = 107,0$ % hebben moeten bedragen. In dat geval had zich in 100cc bloed $\frac{107,0 \times 16}{100} = 17,12$ gr. haemoglobine moeten bevinden,

hetgeen overeenkomt met $\frac{17,12 \times 0,0335 \times 1.000.000}{100} = 5735$

gamma haemoglobine-ijzer. In deze 100cc bloed bevinden zich echter slechts 5645 gamma haemoglobine-ijzer. Er is dus 91 gamma haemoglobine-ijzer verdwenen en (indien bovengemaakte suppositie juist zou zijn) als serumijzer verschenen. Het serumijzergehalte zou dan met 91 γ % zijn toegenomen.

Op overeenkomstige wijze werden in onderstaande tabellen de te verwachten serumijzerwaarden berekend.

	Serumijzer					Serumijzer			
	vol.	K.I.	ge-	te ver-		vol.	K.I.	ge-	te ver-
Brma III (6). μ ³			vonden	wachten	de Gr. (22). μ ³			vonden	wachten
nuchter	93.2	0.98	87	87	nuchter	92.1	0.98	96	96
na 25 min.	91.8	0.97	97	178	na 25 min.	93.5	0.99	88	69
„ 45 „	96.4	1.02	86	(—121)	„ 40 „	95.8	1.02	79	(—219)
„ 70 „	99.4	1.04	86	(—211)	„ 60 „	90.2	0.96	92	130

Uit deze gegevens volgt, dat onder invloed van adrenaline belangrijke veranderingen in den serumijzerspiegel kunnen optreden. Waarop deze veranderingen berusten is niet duidelijk. De veronderstelling, dat contractie van de milt, waarschijnlijke zetel van haemolytische processen, een toeneming van het serumijzer zou geven, blijkt niet juist te zijn, want niet alleen dat patient SCH. III (4) met een zeer groote contractiele milt geen serumijzerstijging vertoont, ook bij verschillende normale proefpersonen worden sterk wisselende waarden gevonden. Ook de mogelijkheid, die op grond van de waarnemingen van SIEGRIST en VANNOTI werd overwogen n.l. dat bij het kleiner worden van de erythrocyt — waarbij, zooals gezegd haemoglobine uit de erythrocyt verdwijnt — het serumijzergehalte zou stijgen en bij een grooter worden van de erythrocyt zou dalen, vindt in deze gegevens geen bevestiging. Wel zijn er enkele gevallen, die eenige correlatie vertoonen tusschen de veranderingen in het volume en het serumijzer, maar er zijn ook bepalingen, die hiermee in strijd zijn. Bovendien blijken de „te verwachten serumijzer”-waarden grooter schommelingen te vertoonen, dan in werkelijkheid plaatsvinden. De mogelijkheid, dat hierbij een (nivelleerende?) wisselwerking van serumijzer met weefselijzer een rol speelt, blijft nog open.

De onder *b* gestelde vraag moet echter vooreerst onbeantwoord blijven.

HOOFDSTUK III.

OVER DE „OMGEKEERDE WERKING” VAN ADRENALINE.

In het voorgaande hoofdstuk werd beschreven, dat na een adrenaline-injectie van $\frac{3}{4}$ mgr. subcutaan in de meerderheid der gevallen een stijging van het erythrocytengehalte met een kleiner worden van het volume en van den kleurindex optreedt, maar dat in een aantal gevallen ook een daling van het aantal erythrocyten met een toeneming van het celvolume en een grooter worden van den kleurindex kan optreden.

Wanneer de proefpersoon een zeer groote milt bezat, was het effect meestal een stijging van het erythrocytental. Bij normalen en vooral bij miltlozen was het niet mogelijk vooruit te zeggen, welk effect zou optreden. Ook bij eenzelfde patient kan dit wisselende gedrag zich voordoen. Duidelijk blijkt dit uit de proeven van patient BRMA (6) bij wien enkele jaren vóór het onderzoek de milt wegens de ziekte van WERLHOFF was verwijderd. Bij de eerste proef op 6.2.'46 werd een stijging van het aantal erythrocyten van 5.560.000 op 6.400.000 gevonden. Twee maanden later, op 10.4.'46 werd een daling van 5.050.000 op 4.620.000 geconstateerd, terwijl toch alle omstandigheden zooveel mogelijk dezelfde waren gebleven. Dit merkwaardige en opvallende verschijnsel is blijkens mededeelingen in de literatuur (E. LAUDA, A. RADOSAVLJEVIĆ & M. SEKULIĆ) reeds vaker geconstateerd, maar een bevredigende verklaring is tot dusverre niet gegeven.

Ook voor andere adrenaline-effecten, speciaal wat betreft den bloeddruk blijkt dit verschijnsel van „de omgekeerde werking” van adrenaline in de literatuur welbekend te zijn. Speciaal Engelsche onderzoekers hebben de z.g. „adrenalin reversal” veel bestudeerd. Deze term wordt vooral gebruikt voor het verschijnsel, dat de bloeddruk bij een proefdier na adrenaline daalt, wanneer van te voren een voldoende dosis ergotoxine of ergotamine is toegediend. De verklaring hiervan is, dat

het ergotoxine die receptormechanismen van de gladde spieren der bloedvaten verlamt, die op adrenaline met vasoconstrictie zouden reageeren. De adrenalinewerking op de sympathische vasodilatoren blijft bestaan en een bloeddruk daling is het gevolg. Maar ook zonder deze kunstgreep blijkt onder verschillende omstandigheden de omgekeerde werking aantoonbaar.

W. B. CANNON & H. LYMAN vonden, dat als de bloeddruk hoog was, adrenaline een bloeddrukdalende werking had, iets wat DALE en RICHARDS toeschreven aan capillairverwijding.

Cow vond een omgekeerde werking van adrenaline in overlevende stroken van cavia-uterus, indien het weefsel eerst met pituitrine was gesensibiliseerd.

J. H. BURN en H. H. DALE vonden na een tweede injectie van adrenaline een capillairverwijding en schreven dit toe aan een locale productie van histamine. Bij de gladde spiervezels van de konijnen-maagfundus vonden zij, dat deze door adrenaline tot contractie gebracht konden worden en dat, indien in gecontraheerden toestand een tweede adrenaline-injectie werd toegediend, een verslapping optrad.

Ook B. A. McSWINEY en G. L. BROWN concludeerden, dat alle gladde spieren, die tot contractie en verslapping in staat zijn, na adrenaline nu eens het eene, dan weer het andere effect zullen vertoonen en wel een verslappend effect, als de spier in contractietoestand verkeert, contractie in het andere geval.

A. HEMINGWAY en R. J. S. McDOWALL hechten groote waarde aan het zuurbase evenwicht in de capillairomgeving. Bij verandering in de zure richting zouden de capillairen zich verwijden, bij verandering in de alkalische richting zich vernauwen. De verschillen in adrenaline-werking op de capillairtonus meenen zij te moeten toeschrijven aan een verandering in de Ph. van de betreffende weefsels.

H. REIN ziet het geheele probleem in een grooter verband. Volgens hem moet adrenaline niet beschouwd worden als een hormon, dat alleen in noodgevallen zijn werking verricht, maar als een „Oekonomisierungshormon” dat de bloedverdeling in het lichaam zóó regelt, dat die weefsels, die het meeste zuurstof nodig hebben, het best doorstroomd worden. Hij toont op fraaie wijze aan, dat adrenaline reeds in zeer kleine doses (doses, zooals het lichaam geregeld van de bijnieren ontvangt) in bepaalde vaatgebieden verwijding kan geven en in andere gebieden een vernauwing, zonder dat de bloeddruk of

de hartfrequentie behoeft te veranderen. Meestal ziet hij na adrenaline-toediening een vasoconstrictie van de vaten der rustende spieren optreden, gepaard gaande met een verwijding van de mesenteriaal-capillairen. Maar ook het omgekeerde kan optreden. Hóe of de bloed-verdeelingsverandering uitvalt, hangt niet af van de dosis, maar van de „Reaktionsbereitschaft” van de betreffende vaatgebieden.

„Es ist für uns kein Zweifel möglich, dass sowohl die Mesen-
„terialgefäße als auch die Gefäße der Skelettmuskulatur an ein
„und demselben Tier innerhalb weniger Minuten einmal mit
„Vasokonstriktion ein ander Mal mit Gefässerweiterung auf die
„gleiche Adrenalinegaben reagieren können und zwar sowohl
„beim Hund wie bei der Katze”.

De „Reaktionsbereitschaft” van een vaatgebied wordt volgens REIN zeker mede bepaald door het al of niet arbeiden van de spieren: van de zuurstofbehoefte der doorstroomde weefsels. Alleen een rustende spier reageert op adrenaline met vasconstrictie, een arbeidende niet. De locale productie van melkzuur acht REIN zeer belangrijk voor de arbeidshyperaemie en voor de werkingsrichting van adrenaline. Om ontleding van bloeddepôts, zooals milt, lever en eventueele andere organen te verkrijgen is het, volgens hem, noodig om adrenaline in een zoodanige hoeveelheid toe te dienen, dat een duidelijk bloeddrukeffect wordt bereikt.

Uit dit korte literatuuroverzicht blijkt reeds, dat de omgekeerde werking van adrenaline een bekend en gedeeltelijk verklaard verschijnsel is.

De door ons gevonden omgekeerde werking van adrenaline betreffende het aantal erythrocyten wordt echter uit het bovenstaande niet verklaard.

In § II a van hoofdstuk II werd aannemelijk gemaakt, dat de stijging van het aantal erythrocyten (met de daarbij gepaard gaande veranderingen in het celvolume) voornamelijk zou berusten op een verhoogde weefsel- i.c. spieractiviteit. Een daling zou in de herstelphase kunnen optreden. Het is echter niet duidelijk, waarom in geheel dezelfde omstandigheden (zooals bij bovengenoemde patient BRMA (6)) adrenaline nu eens een activeerend effect, dan weer een „herstellend” effect teweeg zou brengen.

HOOFDSTUK IV.

METHODIEK EN PROEUITKOMSTEN.

§ I. Methodiek.

De proefpersoon, resp. patient werd sinds den vorigen avond nuchter gehouden en 's morgens, één uur voor het begin van het onderzoek, in een apart kamertje op bed gelegd. Iedere inspanning en emotie werd zooveel mogelijk vermeden.

Al het bloed voor de bepalingen was door punctie uit de vena cubiti verkregen en zoo noodig met heparine onstolbaar gemaakt en/of onder paraffine bewaard. Stuwning werd zooveel mogelijk vermeden. Na de venapunctie voor de „nuchtere” bepaling werd steeds $\frac{3}{4}$ mgr. adrenaline subcutaan in het dijbeen ingespoten, waarna op de bij elke proef vermelde tijden nieuwe venapuncties geschieden. *)

a. Erythrocyten-, haematocriet- en haemoglobinebepalingen.

5cc van het aldus verkregen bloed werd in een geparaffineerd cuvetje met heparine onstolbaar gemaakt, waaruit dan dadelijk de bovenvermelde 3 bepalingen werden ingezet.

Voor de *erythrocyten* was de gang van zaken als volgt:

Alle bepalingen gedurende één onderzoek geschieden steeds met dezelfde pipet, die tusschen twee bepalingen in werd schoongemaakt. Al naar gelang de patient een normaal aantal erythrocyten had, dan wel anaemisch was, werd het bloed tot deelstreep 0.8 resp. 1.0 opgezogen en met de Hayemsche vloeistof tot deelstreep 101 verdund. Na flink schudden werd de inhoud van de pipet in een klein nauw buisje uitgeblazen, waarin onderin een paar glasparsels lagen en het

*) Bij de verschillende proeven zijn mej. H. C. LINTVELT en later vooral mej. TH. ZEEMAN, beiden medisch-analyste, mij bijzonder behulpzaam geweest. Ik ben hun daarvoor zeer erkentelijk.

geheel met een rubber stopje afgesloten. Na beëindiging der proef werd dadelijk met de telling begonnen. Uit dit kleine buisje werd, na minstens drie minuten schudden, met een Pasteursche pipet een kleine hoeveelheid vloeistof in de telkamer van BÜRKER gebracht. Ten einde zoo veel mogelijk fouten te vermijden, moest aan deze bewerking en aan het schoonmaken van de telkamer groote zorg worden besteed. Het te gebruiken dekglas moet planparallel geslepen zijn, maar dit alleen garandeert niet het volkomen vlak zijn van het dekglas. Bij de gebruikelijke handelsexemplaren bevonden zich diverse glaasjes die in één richting een lichte buiging vertoonden. Hierop moest natuurlijk nauwkeurig gelet worden. Om echter zeer geringe makroscopisch niet zichtbare ongelijkmatigheden zooveel mogelijk te elimineeren, werd steeds eenzelfde dekglas gebruikt, dat aan een hoekje gemerkt steeds op dezelfde wijze werd bevestigd. Dan moest natuurlijk op het aanwezig zijn van fraaie Newtonsche ringen worden gelet, moest het inloopen van de vloeistof vlot gebeuren, waarbij geen luchtbelletjes mochten meekomen. Overloopen van vloeistof uit de eene helft van de telkamer naar de andere mocht uiteraard niet voorkomen, terwijl tijdens de geheele bewerking de telkamer nauwkeurig horizontaal werd gehouden. Was op deze zoo nauwkeurig mogelijke en steeds uniforme wijze de telkamer gevuld, dan werden steeds een aantal lange, verticale rijtjes (minus het laatste kleine vierkantje) geteld. Steeds werd uit de bovenste en onderste helft van de telkamer een gelijk aantal rijtjes geteld, zoodanig dat hetzij na één vulling van de telkamer hetzij na hernieuwd opschudden en vullen, minstens 3000 erythrocyten waren geteld. Al naar de gebruikte verdunning en het aantal getelde rijtjes werd de uitkomst op eenvoudige wijze berekend (wanneer b.v. opgezogen was tot deelstreep 0.8 en er 4 lange rijtjes waren geteld moest het aantal getelde cellen vermenigvuldigd worden met $10.000 \cdot \frac{1}{6} \cdot 10.8$). Het voordeel van deze werkwijze was, dat dus steeds met dezelfde pipet werd gewerkt en dus geen rekening behoefde te worden gehouden met onderlinge verschillen tusschen diverse pipetten, dat steeds een en dezelfde telkamer kon worden gebruikt en dat meermalen de inhoud van het kleine glazen buisje opgeschud en geteld kon worden. Wanneer dus in een bepaald geval het erythrocytenverloop nog nauwkeuriger bepaald moest worden, kon dus met een eenvoudige uitbreiding van het aantal getelde cellen worden volstaan. Ook een geheel nieuwe telling uit het in de ge-

paraffineerde cuvetjes bewaarde heparinebloed was nog mogelijk. In enkele bijzondere gevallen werd zoo'n geheel nieuwe telling nog eens door een tweede en soms zelfs door een derde waarnemer verricht.

De nauwkeurigheid van de bepaling zal toenemen, naarmate het aantal getelde cellen grooter is. Volgens PONDER bedraagt de standaardfout $100 \frac{\sqrt{n}}{n} \%$ waarbij n het getelde aantal erythrocyten aangeeft. Voor 3000 cellen dus 1.82 % en de waarschijnlijke fout dus $0.6745 \times 1.82 \% = 1.23 \%$.

Na de bespreking van de haemoglobine- en haematocrietmethode zal voor deze drie methodes de waarschijnlijke fout vermeld worden, zooals die voor de gebruikte technieken gevonden werd, door 12 maal achtereen deze bepalingen uit eenzelfde bloedmonster te herhalen. In dat geval bleek de waarschijnlijke fout 0.92 % te bedragen.

De *haematocrietmethode* werd gebruikt om het gemiddeld erythrocytenvolume te bepalen. Het met heparine onstolbaar gemaakte bloed werd direct na afneming in ruim 10 centimeter lange haematocrietbuisen met vlakken bodem gebracht en dadelijk na het beëindigen der proef in dezelfde centrifuge steeds op eenzelfde toerental (3000 toeren per minuut) gedurende precies 30 minuten gecentrifugeerd. De bepalingen geschieden steeds in duplo, zoodanig dat de eerste serie de eerste keer draaide en de duplo's de tweede keer. De hoogte van de erythrocytenkolom werd bepaald door de buis naast een millimeterverdeling in een projectieapparaat te plaatsen en de schaduwhoogte op het scherm uit te meten. De aflezing was dan in 0.1 millimeters nauwkeurig mogelijk. De verschillen tusschen de duplo's waren meestal minder dan 0.2 mm, zelden meer dan 0.4 mm. De waarschijnlijke fout van de bepaling was 0.30 %.

PONDER oefent belangrijke critiek uit op het gebruik van de haematocrietmethode voor het bepalen van het exacte gemiddelde celvolume. Zoowel de tijd als de snelheid van centrifugeeren hebben invloed op de hoogte van de erythrocytenkolom. Wordt te kort of te langzaam gecentrifugeerd, dan bestaat de mogelijkheid dat zich nog plasma tusschen de erythrocyten bevindt; wordt te lang of te snel gecentrifugeerd, dan kunnen de erythrocyten door de centrifugale kracht wat in elkaar geperst worden. De waarden voor het gemiddeld celvolume verkregen met de haematocrietmethode zijn dus alleen dan onderling te vergelijken indien de bepalingen op precies dezelfde wijze zijn

verricht. Terecht merkt PONDER op, dat het niet mogelijk is nauwkeurig aan te geven hoe snel en hoe lang gecentrifugeerd moet worden, opdat noch te groote noch te kleine waarden worden gevonden. Voor ons doel is de haematocrietmethode zeer goed bruikbaar, omdat daarbij niet naar de absolute haematocriet of de absolute waarde voor het gemiddeld celvolume wordt gevraagd, maar slechts naar veranderingen in de haematocriet en naar veranderingen in het gemiddeld celvolume. Zooals gezegd werd steeds gezorgd, dat tijd en snelheid van het centrifugeeren voor alle bepalingen precies gelijk was. De nauwkeurigheid van deze methode mag weer blijken uit de onderstaande gegevens. Dat ook bij verschillende verhoudingen tusschen plasma en erythrocyten betrouwbare waarden worden verkregen blijkt ook uit de gegevens van de op pagina 65 vermelde proef.

De haemoglobinebepaling werd weer uit het gehepariniseerde bloed verricht met de foto-electrische colorimeter zooals die door H. A. W. NIJVELD ontwerpen en beschreven werd.

0.02 cc bloed werd met 5cc bufferoplossing van Ph 7.38 verdund en met wat saponine gehaemolyseerd. De kleur van deze oplossing blijft, zooals NIJVELD aantoonde, urenlang constant. Wanneer nu deze oplossing in een cuvet gedaan, voor een fotoelectrische cel geplaatst wordt, dan zal de intensiteit van het licht, dat de cel treft kleiner zijn naarmate de concentratie van het haemoglobine groter is.

Volgens de wet van LAMBERT—BEER geldt nu voor monochromatisch licht de vergelijking:

$$\log \frac{I_w}{I} = k \times c \times d$$

waarin I de intensiteit is van het doorgelaten licht door de haemoglobine-oplossing, I_w de intensiteit van het doorgelaten licht door de blancobepaling, (Cuvet met water), d de cuvetdikte en c de haemoglobineconcentratie. k is een constante, die in de gebruikte opstelling 5.25 bleek te bedragen als de kleurstofconcentratie werd uitgedrukt in grammen haemoglobine per 100cc en $\log \frac{I_w}{I}$ niet groter werd dan 0.5.

Wij gebruikten een cuvet van 1 centimeter dikte en monochromatisch licht verkregen met het groene Evelynfilter 540. Uit bovenstaande formule volgt dus dat

$$c = \left(\log \frac{I_w}{I} \right) : 5.25 \text{ grammen hb/100cc}$$

De verdunning bedraagt 251 maal. De oorspronkelijke bloedoplossing heeft dus een haemoglobinegehalte van

$$\left(\log \frac{I_w}{I}\right) \times \frac{251}{5.25} \times \frac{100}{16} = 300 \log \frac{I_w}{I} \%$$

De uitslag van de galvanometer, die verbonden is met de foto-electrische cel is nu voor niet te groote intensiteiten evenredig met de intensiteit van het licht dat de cel treft. De verhouding $I_w:I$ wordt dus verkregen door de galvanometeruitslag van de blanco bepaling te deelen door den uitslag voor de haemoglobineoplossing.

De nauwkeurigheid van deze methode is weer zeer groot; de waarschijnlijkste fout bedraagt, zooals uit het onderstaande blijkt 0.33 %.

In onderstaande proef werd 12 maal uit hetzelfde bloedmonster de geheele bewerking zooals deze hierboven beschreven is, voor de erythrocyten-, haemoglobine- en haematocrietbepaling uitgevoerd.

	erythrocyten	haemoglobine	haematocriet
1	5.110.000	89.8	44.3
2	5.060.000	90.3	44.4
3	5.150.000	90.3	43.9
4	5.220.000	90.3	44.3
5	5.140.000	89.8	44.0
6	4.920.000	89.8	44.0
7	5.090.000	89.4	44.3
8	5.150.000	89.4	44.2
9	5.140.000	89.4	44.0
10	5.070.000	88.7	43.8
11	5.120.000	89.8	44.0
12	5.140.000	89.4	43.9

Het arithmetisch gemiddelde M wordt verkregen door de som van alle bepalingen te deelen door het aantal bepalingen n .

$$M = \frac{\sum A}{n}$$

Om eenigen indruk te krijgen van de variatie rondom dit gemiddelde kan men bepalen de gemiddelde afwijking d.i. de som van alle afwijkingen van M gedeeld door het aantal bepalingen dus $\frac{\sum a}{n}$

of beter de standaardafwijking $m = \sqrt{\frac{\sum a^2}{n}}$

waaruit de gebruikelijke waarschijnlijkste afwijking afgeleid wordt door

de standaard afwijking te vermenigvuldigen met 0.6745 (zie J. J. VAN LOGHEM). Deze waarschijnlijke afwijking is identiek met de waarschijnlijke fout uit de foutenleer.

Voor bovenstaande gegevens vinden we aldus de volgende uitkomsten:

	erythro- cyten	haemo- globine	haema- tocriet	vol.	K.I.
arithmet. gemiddelde M ...	5.110.000	89.7	44.1	—	—
gemiddelde afwijking	50.000	0.37	0.18	—	—
standaard afwijking m	70.000	0.45	0.20	—	—
waarsch. afw. = waarsch. fout	47.200	0.30	0.13	—	—
waarsch. fout in %	0.92 %	0.33 %	0.30 %	1.22 %	1.25 %

De waarschijnlijke fout van een quotient of van een product van twee bepalingen is gelijk aan de som van de waarschijnlijke fouten van de afzonderlijke bepalingen; dus voor het celvolume $0.92 + 0.30 = 1.22$ % en voor den kleurindex $0.92 + 0.33 = 1.25$ %.

Voor de beoordeeling van de waarde in een verschil tusschen twee bepalingen berekent men de waarschijnlijke fout in het verschil als volgt:

$$W. \text{ Fout verschil} = \sqrt{(W. \text{ Fout I})^2 + (W. \text{ Fout II})^2}$$

Deze formule geldt zoowel voor de absolute getallen, als voor de percentages. Voor erythrocyten b.v. is

$$W. \text{ Fout verschil} = \sqrt{(0.92)^2 + (0.92)^2} = 0.92 \sqrt{2} \%$$

Met practisch bruikbare zekerheid bestaat er nu een reël verschil tusschen twee bepalingen, indien het verschil grooter is dan driemaal de waarschijnlijke fout in het verschil. Twee erythrocyten-bepalingen zullen dus dan een significant verschil vertoonen, indien dit verschil grooter is dan $3 \times 0.92 \sqrt{2} = 3.9$ %.

Voor de andere bepalingen zijn deze getallen:

$$\text{haemoglobine} \dots\dots\dots 3 \times 0.33 \sqrt{2} = 1.4 \%$$

$$\text{haematocriet} \dots\dots\dots 3 \times 0.30 \sqrt{2} = 1.3 \%$$

$$\text{celvolume} \dots\dots\dots 3 \times 1.22 \sqrt{2} = 5.2 \%$$

$$\text{kleurindex} \dots\dots\dots 3 \times 1.25 \sqrt{2} = 5.3 \%$$

Bij de beoordeeling van de proefuitkomsten moet hiermee dus rekening worden gehouden.

Opgemerkt moet nog worden, dat de waarschijnlijke fout van de erythrocyten bepaling, zooals deze hierboven uit eigen onderzoek werd verkregen, 0.92 %

bedraagt en dat PONDER (zie bladzijde 35) 1.23 % vindt. Dit verschil berust waarschijnlijk hierop, dat PONDER bij de erythrocytentelling de „kleine” vakjes telde, terwijl hier, zooals beschreven werd, de lange rijen geteld werden. PONDER zal dus meer randfouten maken.

b. Vriespuntsbepaling.

Voor de vriespuntsbepaling werd gebruik gemaakt van de methodiek zooals die in Ostwald-Luther wordt beschreven. De meeste bepalingen werden verricht met den Beckmann-thermometer, later toen deze gebroken was, met een Roberteau. Het nadeel van beide thermometers, maar vooral van den Roberteau was, dat de te gebruiken hoeveelheid vloeistof vrij groot moest zijn. Door den instrumentmaker, den heer W. TUINMAN werd een glazen reservoir gemaakt dat zoo nauw mogelijk rond de kwikzuil paste en toch voldoende ruimte liet om de glazen roerstaaf zonder schuren op- en neer te bewegen. Desondanks bleef de benodigde hoeveelheid vloeistof vrij groot n.l. 10 resp. 17cc. Deze hoeveelheden zijn voor seriebepalingen te groot, zoodat het aantal bepalingen moest worden beperkt.

Verschillende voorzorgen moesten nu in acht genomen worden. Door COLLIP was beschreven, dat erythrocyten een kleineren osmotischen druk hebben dan plasma (hij vond b.v. voor serum Δ 0.585, voor vol bloed Δ 0.555, voor erythrocyten Δ 0.520). COLLIP deelde echter mede, dat hij bij het bepalen van de vriespuntsverlaging van vol bloed geen invloed zag van eventueele haemolyseering van erythrocyten tengevolge van het bevriezen en ontdooien. In een aantal gevallen werd dus de vriespuntsverlaging van vol bloed bepaald en wel speciaal omdat het verkrijgen van 10 resp. 17 cc plasma een te groote hoeveelheid bloed vereischte. Een aantal bepalingen geschiedde ook met tweemaal verdund plasma, welke handelwijze natuurlijk de nauwkeurigheid niet ten goede kwam. In enkele gevallen werd alleen het plasma gebruikt.

Van zeer groot belang is de CO_2 spanning. COLLIP vond bij doorleiden van CO_2 door serum en bloed een aanzienlijke toeneming van de vriespuntsverlaging, soms van verscheidene honderdste graden Celsius. Hij deed zijn bepalingen dan ook in een constante CO_2 atmosfeer. Wij bepaalden den osmotischen druk bij een CO_2 spanning, zooals die op het tijdstip van bloedafneming in het lichaam aanwezig was, t.w. door het bloed in een gesloten spuit af te nemen, met heparine te

mengen en in het Beckmann apparaat onder paraffine te vriezen.

De mate van onderkoeling onder het te verwachten vriespunt bleek eveneens van invloed te zijn. Wordt een sterke onderkoeling bereikt, dan zal op het moment van uitvriezen een grootere hoeveelheid ijs ontstaan, dan bij geringe onderkoeling. De resteerende oplossing is in dat geval dus geconcentreerder en de afgelezen waarde zal iets te laag liggen. Het was dus noodig steeds bij $1\frac{1}{2}^{\circ}$ Celsius onderkoeling het vriezen door enting tot stand te brengen.

Daar iedere bepaling minstens in viervoud geschiedde, zou het enten telkenmale met een klein stukje ijs een geringe verdunning van de te bepalen vloeistof teweeg brengen. Daar bovendien een kleine ijssplinter niet door de afsluitende paraffinelaag heenrakt, werd de volgende methode gebruikt. Op een paar glaskraaltjes werd een weinig van de te bevriezen oplossing gebracht en dit gezamenlijk in een reageerbuis in een koudmakend mengsel gezet en af en toe omgeroerd tot bevrozing optrad. Indien nu de onderkoeling $1\frac{1}{2}^{\circ}$ Celsius onder het te verwachten vriespunt was gekomen, werd zulk een glasparel, omgeven met wat bevroren plasma, met een gekoeld pincet in het vriesreservoir gebracht. De glasparel rakte door de paraffinelaag en deed de uitvriezing optreden, zonder dat verdunning van de vloeistof optrad.

Het is noodzakelijk, dat bij het bereiken van den eindstand de thermometer met een rubberomwonden staafje wordt beklopt.

Wanneer bovengenoemde voorzorgen in acht werden genomen, werden fraai kloppende duplo's verkregen.

b. Het totaal CO₂ gehalte.

Dit gehalte werd bepaald in het alkalireservetoestel volgens VAN SLIJKE. De gewone techniek voor de alkaliereservebepaling, zooals in GORTER en DE GRAAFF beschreven, werd toegepast. Echter met dit verschil, dat het plasma nu niet met CO₂ van alveolairspanning werd verzadigd maar dadelijk, zooals het onder paraffine door centrifugeeren werd verkregen, in het toestel werd gebracht. De hoeveelheid CO₂ die nu met wijnsteen zuur in het luchtledige uit het plasma werd losgemaakt, geeft dus aan de hoeveelheid CO₂ ontstaan uit het in bloed aanwezige bicarbonaat én de hoeveelheid CO₂ die op dat oogenblik als zoodanig in oplossing is. De ontwikkelde hoeveelheid gas bestaat niet alleen uit CO₂, maar ook gedeeltelijk uit waterdamp, zuurstof en stikstof, die uit het plasma vrijkomen. Hiervoor moet dus een correctie

worden aangebracht. Door toevoeging van een overmaat van sterk KOH werd het CO₂ weggenomen en het residu gas afgelezen. Deze waarde werd op het totale gasvolume in mindering gebracht.

d. Eiwitbepalingen.

Aanvankelijk werden enkele eiwitbepalingen verricht met de macro-KJELDAHL-methode. Deze methode is echter uitermate bewerkelijk en niet alleen uit dien hoofde dus ongeschikt voor seriebepalingen, maar bovenal zeer kostbaar wat betreft de benodigde hoeveelheid bloed. Er moest dus een andere snelle en betrouwbare techniek worden gebruikt. Hiertoe bleek voor de totaal eiwit-bepaling de *S.G. methode*, uitgewerkt volgens de techniek van O. H. LOWRY en TH. H. HUNTER, het meest geschikt.

Deze methode berust op het principe, dat het S.G. van het serum voornamelijk afhankelijk is van de serumeiwitconcentratie. Genoemde auteurs hebben nu een snelle S.G.-meting uitgewerkt door gebruik te maken van mengsels van verschillende deelen zware en lichte organische vloeistof, t.w. broombenzen en kerosine (petroleum). Deze vloeistofmengsels worden in een hoog cylinderglas op een speciale wijze gemengd, zoodat onderin het S.G. van de vloeistof het zwaarste is ($\pm$ S.G. 1.07) en naar boven toe geleidelijk afneemt ($\pm$ S.G. 0.99). Om verstoringen door warmtestrooming te voorkomen, werd de cylinder in een isoleerende watermantel geplaatst. Een druppel serum in deze buis gebracht zal nu zakken tot een hoogte bereikt is waar het S.G. van de vloeistof gelijk is aan het S.G. van het serum. Op deze plaats zal de druppel blijven zweven. Uit vergelijkende bepalingen van het soortelijk gewicht én het totaal eiwitgehalte volgens de KJELDAHL-methode van 240 verschillende serummonsters was proef-ondervindelijk vastgesteld met welke soortelijk-gewichten verschillende eiwitconcentraties overeenkwamen. Wanneer nu dus, behalve de serumdruppel van onbekend S.G. tevens druppels van verschillende standaardoplossingen van K₂SO₄ met bekend S.G. en dus equivalent met een bepaald serumeiwitgehalte eveneens in de buis werden gebracht, kon het onbekende S.G. en dus het onbekende eiwitgehalte door interpolatie worden berekend. De hoogte van de in de vloeistof zwevende druppels werd zoo nauwkeurig mogelijk bepaald, door een zuiver horizontaal gesteld kijkertje langs een verticale staaf met millimeterverdeeling te verschuiven en de onderkant van den druppel in

den kruisdraad van het kijkertje te brengen. De aflezing geschiedde ongeveer 4 minuten na inbrenging van de druppels.

Na aflezing worden de zwevende druppels neergeslagen door wat fijn zeezand op de vloeistof te strooien. Wanneer de buis eenmaal vervaardigd is, blijft zij ongeveer een jaar goed. Zijn nu ook de standaardoplossingen gemaakt, dan is deze methode eenvoudig, snel en gevoelig. Volgens LOWRY en HUNTER zijn zeer kleine verschillen in S.G., overeenkomende met 0.2‰ eiwit reeds aantoonbaar. De nauwkeurigheid ten opzichte van het eiwitgehalte vergeleken met de KJELDAHL-methode was ongeveer 2‰ eiwit. Slechts 5% van de bepalingen had een afwijking van 4‰ eiwit. Daar voor ons doel niet zoozeer het absolute eiwitgehalte dan wel kleine veranderingen in het eiwitgehalte van belang waren, bleek deze methodiek dus zeer geschikt.

In hoofdstuk II werd echter beschreven, dat na adrenaline-injectie veranderingen in de osmotische concentratie van het bloed optreden. De mogelijkheid moest dus worden overwogen, of de veranderingen in het S.G. niet berustten op veranderingen in het eiwitgehalte maar misschien gedeeltelijk een gevolg waren van toe- of afneming van andere opgeloste stoffen. Om hieromtrent zekerheid te verkrijgen, werd in enkele gevallen de curve, verkregen met de S.G. methode, vergeleken met de curve, verkregen met een andere methode van eiwitbepaling t.w. de z.g. diaphanometrische methode. Verderop zal blijken, dat er tusschen beide curves een goede correlatie bestaat, zoodat aangenomen mag worden, dat bovenvermelde suppositie niet juist is en dat de veranderingen in het S.G. inderdaad berusten op veranderingen in het eiwitgehalte.

De *diaphanometrische methode* berust op het feit, dat ammoniumsulfaat eiwitten uitzout, waarbij een troebeling ontstaat, welke onder bepaalde voorzorgen evenredig is met de concentratie van het eiwit (RUSZNYÁK). Terwijl nu RUSZNYÁK de graad van troebeling bepaalde door het afgebogen licht te meten, toonde L. NANNINGA aan, dat deze troebeling en dus de concentratie van het eiwit bepaald kan worden door meting van het doorgelaten licht.

Wanneer I de intensiteit van het doorgelaten licht door de opalesceerende vloeistof is en Iw de intensiteit van het doorgelaten licht door de blanco (zie hieronder), dan is $Iw - I$ de hoeveelheid afgebogen licht en $\frac{Iw - I}{Iw}$ de relatieve absorbtie (A). Zooals NANNINGA

uiteenzet is deze relatieve absorbtie evenredig met de eiwitconcentratie,

$$\text{dus} \quad c = k \times A = k \times \frac{I_w - I}{I_w}$$

De uitvoering was als volgt: 0.2 cc. serum werd gebracht in 9.8 cc. NaCl 0.9 % en gemengd. Aan 1 cc. van deze vloeistof wordt 3 cc. NaCl 0.9 %, 1 cc. 1 N. HCl en 5 cc. verzadigde ammoniumsulfaat toegevoegd en voorzichtig vermengd. Door deze werkwijze wordt voldaan aan den eisch van RUSZNYÁK, dat voor een totaal eiwitbepaling de verdunning 500 maal, de zuurconcentratie 0.1 N. HCl en de ammoniumsulfaat-concentratie 50 % verzadigd moet zijn, teneinde een constante troebeling zonder uitvlokking te verkrijgen. De geheele bepaling werd in duplo of triplo verricht. Na precies 20 minuten wachten werd de opalesceerende vloeistof in een 2 cm dikke cuvet gebracht en geplaatst in de foto-electrische colorimeter, die door NIJVELD was geconstrueerd. In een tweede cuvet van 2 cm dikte werd een blanco bepaling verricht. Tusschen de cuvet en de cel werd een groen Evelyn-filter 540 geplaatst, omdat de bepaling bij monochromatisch licht moet gebeuren. Dit is noodig, omdat de lichtafbuiging sterk afhangt van de golflengte. De intensiteiten I en I_w worden bepaald door meting van den uitslag van den galvanometer, die met de foto-electrische cel verbonden is. Voor niet te groote intensiteiten is deze uitslag recht-evenredig met de hoeveelheid licht, die de cel treft, zoodat

$$c = k \times \frac{U_w - U}{U_w}$$

waarin U de galvanometer-uitslag weergeeft. De constante k werd verkregen door een aantal bepalingen te verrichten, waarbij tevens met de KJELDAHL-methode het totaal eiwitgehalte was bepaald. De constante bleek ongeveer 310 te bedragen, wanneer het eiwitgehalte uitgedrukt werd in $\frac{0}{100}$ en de verdunning van 500 maal in rekening was gebracht.

Op de volgende punten moest nu worden gelet:

Allereerst moest de vorming van luchtbelletjes absoluut worden vermeden.

Verder moest de cuvet zeer nauwkeurig schoongemaakt worden.

De constante k bleek ongeveer 310 te bedragen, maar niet voor alle

onderzochte sera constant. Misschien hangt dit samen met de verschillende albumine-, globuline- en fibrinogeenverhoudingen.

	I	II	III	IV	V	VI	VII
totaal eiwit ..	88.5	74.3	70.1	70.3	60.0	73.1	63.0
albumine	27.7	25.1	33.6	26.9	—	—	—
globuline	55.7	44.5	32.3	37.8	—	—	—
fibrinogeen ..	5.1	4.7	4.2	5.8	—	—	—
rest-N	35.7	29.4	28.4	25.2	—	—	—
$\frac{Uw-U}{Uw}$	0.269	0.229	0.244	0.208	0.202	0.237	0.210
k	329	324	288	338	297	308	300

Bovendien bleek ook hetzelfde serum op 3 achtereenvolgende dagen behandeld, niet steeds dezelfde waarden voor k op te leveren. Bijv. geval VI

	5.10.'46	6.10.'46	7.10.'46
Totaal eiwit	73.1	73.1	73.1
$\frac{Uw-U}{Uw}$	0.244	0.235	0.237
k	300	311	308

Blijkbaar zijn er dus onbekende factoren, die de bepaling beïnvloeden en die niet te controleren zijn. Werden echter op denzelfden dag uit hetzelfde serum en in dezelfde proefreeks meer bepalingen verricht, dan werden steeds goede uitkomsten verkregen en ook verdunningen van dat serum werden steeds in de juiste verhouding teruggevonden.

Serumeiwitconcentratie	$\frac{Uw-U}{Uw}$	idem in %
in %	Uw	
140	0.344 =	140.4
130	0.315 =	128.7
120	0.295 =	120.4
110	0.270 =	110.2
100	0.246 =	100.4
90	0.226 =	92.2
80	0.194 =	79.2
70	0.175 =	71.4
60	0.148 =	60.4
50	0.122 =	49.8

De in de eerste kolom vermelde getallen geven de verschillende verdunningen van hetzelfde serum weer. Van elke verdunning werd een bepaling gedaan; de uitkomsten zijn in de tweede en in de derde kolom vermeld.

Deze laatste eigenschap maakte dus, dat deze methode ondanks haar gebreken, toch voor ons doel geschikt was, n.l. om na te gaan, of de veranderingen met de S.G.-methode gevonden inderdaad op veranderingen van het eiwitgehalte berustten. Bij vergelijking van beide methoden bleek er, wat de procentsgewijze verandering betreft, een goede correlatie te bestaan.

	S.G. methode		diaphanometrie			S.G. methode		diaphanometrie	
	°/oo	°/o	°/oo	°/o		°/oo	°/o	°/oo	°/o
Vig	73.9	100	78.1	100	Kk	76.8	100	78.3	100
	70.4	95.3	75.0	96.0		75.1	97.8	78.3	100
	71.3	96.5	74.7	65.6		74.9	97.5	77.9	99.5
	73.5	99.5	77.2	98.8		75.1	97.8	78.1	99.8
	71.3	96.5	75.0	96.0		74.4	96.9	76.8	98.1
	74.2	100.4	78.8	101.0		74.4	96.9	76.5	97.8
	73.9	100	76.9	98.4	Mid	73.3	100	78.3	100
						70.8	96.6	75.3	96.2
Els	74.2	100	75.6	100		68.9	94.0	74.7	95.4
	69.1	93.1	72.0	95.2		75.3	102.7	81.3	103.8
	71.8	96.7	69.3	91.7		72.7	99.4	79.8	101.9
	74.2	100	75.6	100		72.7	99.4	79.2	101.1
	74.2	100	75.6	100	Mst	69.2	100	71.6	100
	73.9	99.6	75.0	99.2		73.2	105.8	75.0	104.7
	73.3	98.8	74.1	98.0		71.5	103.3	72.5	101.3

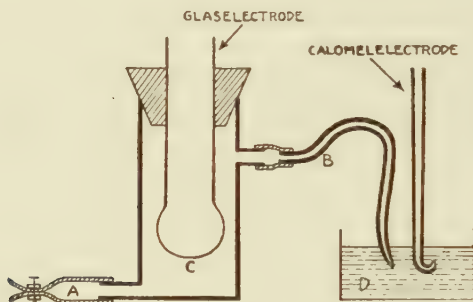
De getallen in de 2e en 4e kolom geven de veranderingen in % van de uitgangswaarde weer.

Wegens de grootere eenvoud, snelheid en gevoeligheid van de S.G. methode werd deze bij voorkeur gebruikt.

e. Ph. bepaling.

Bij Ph. bepalingen van bloed moet er vooral op gelet worden, dat geen CO₂ uit het bloed kan ontsnappen, waardoor te hoge waarden gevonden zouden worden. Om dit zooveel mogelijk te voorkomen, werd als volgt te werk gegaan. Het bloed werd met een recordspuit uit de vene afgenomen en in een dikke centrifugebuis onder paraffine uitgespoten en met heparine onstolbaar gemaakt. Na het beëindigen van de proef werden de bepalingen verricht met de glaselectrode in de

radiometer van de firma NIELSEN & SCHRØDER, Kopenhagen. Dr. L. NANNINGA, chef van ons laboratorium was mij met deze bepalingen behulpzaam en de hier volgende opstelling is van hem afkomstig. Daar de mogelijkheid bestond, dat paraffine de gevoeligheid van de glaselectrode zou kunnen beïnvloeden, was het dus niet mogelijk deze eenvoudig door de paraffinelaag te steken, maar was een aparte opstelling noodig, zooals hieronder is afgebeeld.



7 cc van het onder paraffine weer gemengde bloed werd met de recordspuit opgezogen. Door punctie in de rubberslang A werd het bloed in de cuvet C gebracht, die geleidelijk gevuld werd. De lucht werd via het buisje B, dat in een capillaire punt eindigde uitgedreven. Hierin schuilt natuurlijk het zwakke punt van de bepaling, want de hoeveelheid CO_2 , die tijdens deze bewerking ontwijkt is niet vast te stellen, maar zal voor alle bepalingen ongeveer evengroot zijn. Wanneer de cuvet en ook het verbindingsbuisje B geheel gevuld waren, werd de punt van B in het met verzadigde KCl-oplossing gevulde cuvette D geplaatst en de aflezing verricht. Na de bepaling moet de glaselectrode behoorlijk afgespoeld worden en een contrôle-bepaling met een standaardbuffer worden verricht.

Aan deze methode kleven nu de volgende bezwaren:

- 1e. de genoemde CO_2 ontwijking bij de vulling van het apparaatje,
- 2e. het cuvette C vulde zich niet steeds geheel, zoodat soms een luchtbel onder de kurk bleef hangen en

3e. gedurende de bepaling is geen ijking met een standaardbuffer mogelijk, zoodat, als het toestel geen constante waarde aangeeft, dit pas na het beëindigen van de aflezing blijkt en het dan dus onbekend is, hoeveel correctie moet worden aangebracht. Over het algemeen bleek echter de ijking met de standaardbuffer, vóór en na de meting dezelfde waarde op te leveren.

De aflezing geschiedt met een nauwkeurigheid van 0.01 Ph. eenheid, maar de waarden liggen waarschijnlijk iets te hoog ten gevolge van de sub 1 en 2 genoemde redenen.

*f. Serumijzerbepaling. *)*

Het serumijzer komt in het bloed in driewaardigen vorm voor in een aan eiwitten gebonden toestand n.l. zoowel aan albumine als aan globuline (zie bij M. F. DE RAADT). Om het ijzer volledig uit de binding aan deze eiwitten los te maken, wordt het serum korten tijd met zoutzuur behandeld. Daarna worden de eiwitten en mogelijke sporen haemoglobine met trichloorazijnzuur neergeslagen (methode van HEILMEYER—PLÖTNER). Het filtraat bevat al het ijzer, dat niet van haemoglobine afkomstig is. Daar de bewerking met HCl slechts kort duurt bestaat er geen gevaar, dat ook haemoglobineijzer (het z.g. licht-abspaltbare Eisen van Barkan) wordt losgemaakt. De hoeveelheid ijzer die dus als ferri-ionen aanwezig is, wordt met hydrochinon tot ferro gereduceerd en bepaald door middel van orthophenanthrolinehydrochloride als reagens. Deze stof reageert met ferro-ionen tot een complexe verbinding met een stabiele roode kleur. De door A. H. GARRER beschreven techniek werd gebruikt, echter met dien verstande, dat niet met de Stufenfotometer werd gewerkt, maar met de meer-genoemde colorimeter van NIJVELD, waarbij de lijn voor de percentages doorgelaten licht nauwkeurig met behulp van verschillende standaard-oplossingen was geconstrueerd.

*) Dr. S. I. DE VRIES was zoo vriendelijk de serumijzerbepalingen te verrichten. Ik moge hem daarvoor op deze plaats dankzeggen.

§ II. Proefuitkomsten.

1. Jac ♂ 25 jaar. Jan. '45. H.M.: 5366.

Diagnose: Miltexirpatie 6 jaar geleden wegens milt t.b.c.; thans recidiveerende darmbloedingen.
Onderzoek 6 dagen na een darmbloeding.

tijd	erythrocyten /mm ³	leucocyten + normo's/mm ³	eo.	Differentiatie					absol. getallen	
				baso.	myelo.	staaf.	segm.	ly.	mono	normo
nachter.....	2.210.000	47.100	4½	1	—	11	74	5	4½	29
na 5 min.	2.210.000	52.200	6½	½	—	9	74	5½	4½	36
" 10 "	2.310.000	61.200	6	1½	½	11½	72	6	2½	42
" 17½ "	2.330.000	65.400	4	½	1	9½	66½	13	5½	39
" 27½ "	2.310.000	63.000	3½	½	—	9½	65½	15	6	40½
" 40 "	2.300.000	60.900	5½	1	—	9½	66½	12	5½	34½
" 60 "	2.280.000	60.100	4½	1½	—	12½	69	7½	5	37½
" 120 "	2.260.000	54.000	4½	½	—	10½	69½	7	8	28

2. K1. H. ♂ 21 jaar. Febr. '45.

Diagnose: Gezonde proefpersoon.

tijd	erythrocyten /mm ³	leucocyten /mm ³	eo.	Differentiatie					absol. getallen		
				baso.	staaf.	segm.	lymph.	mono	myeloide	lympho.	mono.
nachter.....	4.450.000	4.370	3½	½	7	53	27	9	2797	1180	393
na 5 min.	4.540.000	4.170	1½	1	7½	47½	34	8½	2398	1418	354
" 10 "	4.650.000	4.670	3	—	5	49½	33	9½	2685	1541	444
" 15 "	4.690.000	5.120	2	—	4½	48	36	9½	2791	1843	486
" 20 "	4.960.000	5.150	2½	½	4	51	33½	8½	2987	1725	438
" 25 "	4.950.000	7.100	2	—	4	42½	45	6½	3443	3195	462
" 30 "	4.950.000	5.450	2½	½	5½	47½	34½	9½	3052	1880	518
" 60 "	4.720.000	5.390	2	1½	3½	54½	31½	7	3315	1698	377
" 120 "	4.310.000	3.870	3	½	8	54	21	13½	2535	813	522

3. S. de R. ♂ 21 jaar. Febr. '45. H.M.: 5219.
Diagnose: Reconvalescent van pleuritis exsudativa.

tijd	erythrocyten /mm ³	leucocyten /mm ³	thrombocyten /mm ³	Differentiatie					absol. getallen	
				eo.	baso.	staaf. segment	lymph.	mono	myeloïde	lymph. mono
nuchter	4.470.000	7.560	364.000	4	—	6	57	21	12	5065
na 5 min. ...	4.770.000	8.620	351.000	2	—	7	59	26	6	5862
" 10 " ...	5.490.000	10.560	419.000	9	—	7	46	33	5	6547
" 15 " ...	5.430.000	12.560	585.000	3	1	10	44	33	9	7285
" 20 " ...	5.240.000	13.750	490.000	1	—	7	44	35	13	7050
" 25 " ...	4.960.000	12.250	406.000	1	1	9	47	34	7	7228
" 30 " ...	4.440.000	11.620	427.000	1	—	6	48	35	10	6391
" 60 " ...	4.150.000	9.440	309.000	7	1	11	47	30	8	5853
" 120 " ...	4.430.000	9.620	334.000	—	1	10	55	26	8	6349

4. Sch. I. ♂ 55 jaar. Maart '45. H.M.: 3719.
Diagnose: Myelosclerose.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	haematocriet %	vol. μ ³	K.I. kernhoudende			absolute getallen	
					myeloïde	lymph.	mono	jonge	roode
nuchter	1.570.000	35	17	107	1.12	1020	386	456	35
na 5 min. ...	1.610.000	35	18	112	1.09	1020	460	469	9
" 10 " ...	2.190.000	43	22	100	0.98	2480	722	1660	24
" 15 " ...	2.740.000	45	23½	86	0.82	3760	903	2635	72
" 20 " ...	2.660.000	45	22½	85	0.85	3620	1147	2294	34
" 25 " ...	2.290.000	45	22	96	0.97	3600	—	—	—
" 30 " ...	2.190.000	42	22	100	0.95	2800	1224	1328	52
" 60 " ...	1.830.000	37	19	104	1.01	1900	876	930	18

4. Sch. II ♂ 57 jaar. 11 Dec. '46. H.M.: 3719

Diagnose: als I.

tijd	erythrocyten mm ³	erythrocyten ‰*	haemoglobine ‰*	haematocriet ‰*	vol. μ ³	K.I. totaal eiwit (S.G.) ‰	gecorr. " serumijzer eiwit ‰*	γ ‰
nuchter	1.630.000	100	32.4	15.8	96.9	0.99	100	117
na 10 min.	2.050.000	125.8	38.6	18.8	91.7	0.94	100.9	—
" 17½ "	2.100.000	128.8	39.7	19.5	92.9	0.95	102.1	—
" 25 "	2.240.000	137.4	40.6	19.5	87.1	0.91	106.3	107
" 32½ "	2.210.000	135.6	40.1	19.4	87.8	0.91	104.3	—
" 45 "	2.080.000	127.6	39.8	19.3	92.8	0.96	103.7	97
" 65 "	2.030.000	124.5	38.6	18.7	92.1	0.95	101.7	102

In deze en volgende tabellen geven de getallen in de met een * gemerkte kolommen de veranderingen in ‰ van de uitgangswaarde weer.

5. v. Dr. ♀ 61 jaar. 31 Oct. '45. H.M.: 5113.

Diagnose: Chronische Myeloïde leucaemie.

tijd	erythrocyten /mm ³	leucocyten /mm ³	jonge roode /mm ³	haemoglobine ‰	hcriet ‰	hb/criet	volume μ ³	K.I.
nuchter	3.040.000	30.500	2400	56.7	30.2	1.88	99.3	0.93
na 7½ min.	3.230.000	40.500	2400	57.9	31.2	1.86	96.7	0.89
" 15 "	3.570.000	43.100	9000	58.3	31.4	1.86	87.8	0.82
" 22½ "	3.990.000	49.400	10900	59.7	32.5	1.84	81.5	0.75
" 30 "	3.360.000	61.800	7000	58.3	32.4	1.80	96.4	0.87
" 60 "	3.300.000	50.000	4500	57.0	31.5	1.81	95.6	0.86
" 120 "	3.080.000	31.600	2900	56.7	30.3	1.87	99.0	0.92

6. Brma I ♂ 56 jaar, 6 Febr. '46. H.M.: 5150.

Diagnose: Milttextirpatie eind '44 wegens M. Werlhof.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hcriet %	hb/hcriet	vol. μ ³	K.I.	Eiwitspectrum			
							totaal %/100	alb. %/100	glob. %/100	fibrin. Rest N %/100 mgr. %
nuchter	5.560.000	86.8	44.9	1.93	80.7	0.78	63.7	38.4	21.6	3.7 41.9
na 10 min.	6.020.000	89.7	45.6	1.97	75.7	0.74	—	—	—	—
„ 17½ „	6.150.000	91.1	47.2	1.97	76.8	0.74	—	—	—	—
„ 25 „	6.400.000	88.5	46.9	1.89	73.3	0.69	65.0	40.0	21.3	3.7 37.3
„ 40 „	5.830.000	87.5	45.1	1.94	77.3	0.75	—	—	—	—
„ 60 „	5.630.000	86.2	45.8	1.88	81.3	0.77	—	—	—	—

6. Brma II. 56 jaar, 10 April '46. H.M.: 5150

Diagnose: Zie I.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hcriet %	hb/hcriet	vol. μ ³	K.I.	vol. II μ ³
nuchter	5.050.000	97.4	46.2	2.11	93.4	0.96	91.6
na 10 min.	4.780.000	99.2	46.4	2.13	97.1	1.04	95.8
„ 17½ „	4.620.000	101.6	47.7	2.13	103.2	1.10	101.4
„ 25 „	4.910.000	99.8	47.8	2.09	97.3	1.02	97.0
„ 40 „	4.650.000	98.0	46.4	2.11	96.8	1.05	91.2
„ 60 „	4.960.000	97.7	46.3	2.11	93.3	0.98	90.0

In dit geval werd vol. II bepaald door zoowel het aantal erythrocyten als de haematocriet geheel opnieuw te bepalen uit restanten overgebleven bloed.

6. Brm III. 57 jaar, 18 Dec. '46. H.M.: 5150

Diagnose: Zie I.

tijd	erythrocyten /mm ³	haemoglobine		haematocriet hb/criet	vol. μ^3	K.I. S.G. methode		totaal eiwit		„gecorr.“ eiwit %*	serum- ijzer γ %
		%	%*			%	%*	%	%		
nuchter	5.290.000	103.7	100	49.3	100	2.10	93.2	0.98	66.3	100	87
na 25 min. ...	5.460.000	103.1	101.6	50.1	101.6	2.10	91.8	0.97	70.0	105.6	97
„ 45 „ ...	5.040.000	95.2	102.7	99.0	48.6	98.6	2.11	1.02	69.6	105.0	86
„ 70 „ ...	4.810.000	90.9	99.9	96.2	47.4	96.1	2.11	1.04	65.0	98.0	86

7. Eik. ♀ 30 jaar, 6 Maart '46. H.M.: 3208.

Diagnose: Miltexstirpatie voor miltaderthrombose.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hcriet %	hb/criet %	vol. μ^3	K.I.	eiwitspectrum				C.O.D. mm H ₂ O
							totaal %	alb. %	glob. %	fibrin. %	Rest N mgr.
nuchter	3.680.000	67.3	35.1	1.92	95.4	0.91	61.8	30.0	28.2	3.6	24.2
na 10 min.	3.930.000	70.2	36.6	1.92	93.1	0.90	—	—	—	—	—
„ 17½ „	4.120.000	70.7	37.0	1.91	90.0	0.86	—	—	—	—	—
„ 28 „	4.080.000	70.7	37.1	1.91	90.9	0.87	67.3	34.5	29.2	3.6	25.2
„ 40 „	4.150.000	70.7	36.8	1.92	88.6	0.85	—	—	—	—	—
„ 60 „	4.190.000	68.4	36.2	1.89	86.4	0.82	—	—	—	—	—

8. de Vrs ♀ 44 jaar, 1 April '46. H.M.: 5215.

Diagnose: Cirrhosis hepatis (HANOT).

tijd	erythrocyten/mm ³	C.O.D.
nuchter	3.710.000	238 mm H ₂ O
na 25 min.	4.090.000	250 mm H ₂ O

9. Alt ♂ 71 jaar. 26 April '46. H.M.: 5682.

Diagnose: Observatie, geen afwijkingen gevonden.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hcriet %	hb/criet	vol. μ ³	K.I.	C.O.D. mm H ₂ O
nuchter	4.790.000	84.8	44.2	1.91	92.3	0.88	252
na 10 min. ..	4.720.000	82.8	44.7	1.85	94.7	0.87	—
„ 17½ „ ..	4.610.000	82.8	44.4	1.86	96.3	0.89	—
„ 25 „ ..	4.580.000	83.3	44.4	1.86	96.9	0.91	216
„ 40 „ ..	4.220.000	80.4	42.0	1.91	99.5	0.95	—
„ 60 „ ..	4.920.000	80.6	43.1	1.89	87.6	0.82	—

10. U. De ♂ 49 jaar. 20 Maart '46.

Diagnose: Gezonde proefpersoon.

Diagnose: Gezonde proefpersoon.											
tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hcriet %	hb/hcr	vol. μ ³	K.I.	eiwitspectrum.				
							totaal %/100	alb. %/100	glob. %/100	fibr. %/100	Rest N mgr. %
nuchter	5.510.000	98.1	46.1	2.13	83.7	0.89	51.4	37.5	11.1	2.8	25.2
na 25 min.	5.700.000	102.9	47.5	2.16	83.3	0.90	57.4	37.7	15.8	3.9	31.5

11. Schm ♂ 42 jaar. 10 Mei '46. H.M.: 1956.

Diagnose: Ziekte van Bürger.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hcriet %	hb/criet	vol. μ ³	K.I.	Δ °C.
nuchter	6.520.000	114.1	55.1	2.07	84.5	0.88	0.60(0)
na 20 min.	6.370.000	112.9	54.6	2.07	85.7	0.89	0.56(4)
„ 40 „	6.290.000	113.5	55.2	2.06	87.8	0.90	0.53(7)
„ 60 „	6.450.000	110.3	53.7	2.05	83.3	0.86	0.59(9)

12. Kup ♀ ± 40 jaar. 29 Mei '46.

Diagnose: Observatie Sheehan. Geén afwijkingen gevonden.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hcriet %	hb/criet	vol. μ ³	K.I.	Δ °C.	Ph.
nuchter	4.960.000	101.3	45.7	2.22	92.1	1.02	0.56(5)	7.47
na 15 min.	5.240.000	102.2	46.2	2.21	88.2	0.98	0.57(9)	7.48
" 30 "	5.280.000	102.2	46.3	2.21	88.2	0.97	0.57(4)	7.48
" 45 "	5.060.000	101.6	46.1	2.20	91.6	1.00	0.56(5)	7.49

13. Lmn ♂ 39 jaar. 12 Juni '46. H.M.: 5698.

Diagnose: Observatie.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hcriet %	hb/hcriet %	vol. μ ³	K.I.	Serumijzer γ %
nuchter	4.340.000	88.6	46.6	1.90	107.4	1.02	70
na 15 min.	4.420.000	87.4	46.0	1.90	104.1	0.99	122
" 30 "	4.310.000	87.7	46.1	1.90	106.9	1.02	84
" 45 "	4.100.000	87.4	46.0	1.90	112.2	1.06	94

14. Rom. ♂ 61 jaar. 26 Juni '46. H.M.: 5703.

Diagnose: Observatie ulcus ventriculi.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hcriet %	hb/criet	vol. μ ³	K.I.	Serumijzer γ %
nuchter	5.710.000	98.7	53.4	1.85	93.5	0.86	113
na 15 min.	5.500.000	97.9	52.7	1.86	95.8	0.89	166
" 30 "	5.310.000	96.3	52.4	1.84	98.7	0.91	150
" 45 "	5.410.000	94.9	51.5	1.84	95.2	0.88	148

15. v. Gr.—B. ♀ 23 jaar. 1 Juli '46. H.M.: 5322.

Diagnose: Observatie.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hcriet %	hb/criet	vol. μ ³	K.I.	△° C.	totaal CO ₂ gehalte vol. % bij 37° C.
nuchter	4.500.000	89.3	41.7	2.14	92.7	0.99	0.54(4)	57.1
na 15 min.	4.690.000	90.2	42.4	2.13	90.4	0.96	0.55(2)	56.0
„ 30 „	4.940.000	94.1	44.2	2.13	89.5	0.95	0.55(5)	54.9
„ 45 „	4.790.000	91.7	42.6	2.15	89.0	0.93	0.56(4)	53.8

16. v. d. Vr. ♂ 60 jaar. 5 Juli '46. H.M.: 5695.

Diagnose: Observatie maagklachten.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hcriet %	hb/criet	vol. μ ³	K.I.	△° C.	totaal CO ₂ gehalte vol. % bij 37° C.
nuchter	4.270.000	78.0	39.4	1.98	92.3	0.91	0.58(2)	59.2
na 15 min.	4.480.000	79.8	40.5	1.97	90.4	0.89	0.59(0)	53.8
„ 30 „	4.320.000	76.8	39.3	1.95	91.0	0.89	0.59(4)	52.8
„ 45 „	4.220.000	76.2	38.6	1.97	91.4	0.90	0.59(7)	51.7

17. Imm ♂ 18 jaar. 29 Nov. '46. H.M.: 5780.

Diagnose: Reconvalescent pleuritis exsudativa.

tijd	erythrocyten /mm ³	%*	haematocriet %	vol. μ ³	tot. eiwitgehalte S.G. meth.	%*	„gecorr.“ eiwitgehalte %*
nuchter	5.400.000	100	48.5	89.8	69.7	100	100
na 10 min.	5.320.000	98.3	48.1	90.4	68.4	98.1	97.5
„ 17½ „	5.030.000	93.1	47.6	94.8	66.4	95.3	90.7
„ 25 „	5.100.000	94.4	48.2	94.5	67.7	97.1	92.5
„ 40 „	5.420.000	100.4	49.0	90.4	71.3	102.3	101.7
„ 60 „	5.330.000	98.7	48.2	90.4	70.4	101.0	100.4

18. Vig ♂ 64 jaar. 2 Jan. '47. H.M.: 5792.

Diagnose: Reconvalescent ulcus duodeni.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hriet %	hb/criet %	vol. μ ³	totaal eiwit			„gecorr.” eiwitgeh. %	serum ijzer γ %
						S.G.	meth.	Diaphanom.		
	%*	%*	%*	%*		°/∞	%*	°/∞	%*	
nuchter..	4.830.000	100	104.2	100	2.14	100.8	1.08	73.9	100	117
na 25 min.	4.780.000	99	104.7	100.5	2.13	102.9	1.10	73.5	99.5	90
„ 45 „	4.720.000	97.7	103.7	99.5	2.15	102.1	1.10	74.2	100.4	102
„ 60 „	4.690.000	97.1	104.0	99.8	2.14	103.6	1.11	73.9	100.0	107

19. Els ♂ 30 jaar. 23 Jan. '47. H.M.: 5822.

Diagnose: Observatie.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hriet %	hb/criet %	vol. μ ³	totaal eiwitgehalte			„gecorr.” eiwitgeh. %	serum ijzer γ %
						S.G.	methode	diaphanom.		
	%*	%*	%*	%*		°/∞	%*	°/∞	%*	
nuchter...	5.050.000	100	96.6	47.1	2.05	93.2	0.96	74.2	100.0	75.6
na 25 min.	5.080.000	100.6	96.1	47.0	2.04	92.5	0.95	74.2	100.0	75.6
„ 45 „	5.000.000	99.0	96.5	46.6	2.07	93.2	0.97	73.9	99.6	75.0
„ 60 „	4.800.000	95.0	96.6	46.8	2.07	97.5	1.01	73.3	98.8	74.1

20. Mid. ♀ 20 jaar. 27 Jan. '47. H.M.: 5454.

Diagnose: Congenitale haemolytische icterus.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb %	hriet %	hb/criet %	vol. μ ³	totaal eiwitgeh.			„gecorr.” eiwitgeh. %	serum ijzer γ %
						K.I.	s.g. methode	diaph.		
	%*	%*	%*	%*		°/∞	%*	°/∞	%*	
nuchter	4.850.000	100	87.2	100	2.39	75.2	0.90	73.3	100	78.3
na 10 min.	4.930.000	101.6	91.8	105.3	38.9	106.6	0.93	70.8	96.6	75.3
„ 17½ „	4.830.000	99.5	92.7	106.3	39.0	106.8	0.96	68.9	94.0	74.7
„ 25 „	4.540.000	93.6	94.9	108.8	40.1	109.9	1.05	75.3	102.7	81.3
„ 40 „	4.450.000	91.7	94.1	107.9	39.9	109.3	1.06	72.7	99.4	79.8
„ 60 „	4.740.000	97.7	93.9	67.7	39.7	108.8	0.99	72.7	99.4	79.2

21. Brm ♀ 22 jaar, 1 Febr, '47, H.M.: 5377.

Diagnose: Thrombose in v. lienalis (en poortader gebied?) na cholecystectomy.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb % %*	hcriet % %*	hb/criet μ ³	vol. μ ³	K.I.	totaal eiwit s.g. methode g/100 g*	„gecorr.” eiwitgeh. %*
nuchter	4.060.000	100	36.6	100	2.05	90.1	0.92	100
na 10 min.	4.250.000	104.7	78.1	104.1	2.06	89.4	0.92	101.7
„ 17½	4.370.000	107.6	78.2	104.3	2.06	86.4	0.89	103.6
„ 25	4.620.000	113.8	79.8	106.4	2.04	84.6	0.86	105.7
„ 40	4.610.000	113.8	80.3	107.1	2.05	84.8	0.86	107.8
„ 60	4.720.000	116.2	79.0	105.3	2.04	82.0	0.84	110.8

22. de Gr. ♂ 35 jaar, 5 Febr. '47, H.M.: 5849.

Diagnose: Reconvalescent van ankylostoma duodenale.

tijd	erythrocyten /mm ³	hb % %*	hcriet % %*	hb/criet μ ³	vol. μ ³	K.I.	totaal eiwit s.g. meth. g/100 g*	„gecorr.” eiwitgeh. %*	serum ijzer γ %
nuchter	5.470.000	100	50.4	100.0	2.14	92.1	0.98	100	96
na 25 min ...	5.390.000	98.5	106.6	99.0	2.11	93.5	0.99	78.0	88
„ 40 „ ...	5.200.000	95.1	106.4	98.8	2.14	95.8	1.02	79.1	79
„ 60 „ ...	5.600.000	102.4	107.7	100	2.13	90.2	0.96	80.3	92

23. Zrs. ♀ 39 jaar. 5 Maart '47. H.M.: 5122.

Diagnose: Observatie galsteen. Uterusexirpatie.

tijd	erythrocyten mm ³	lib o/o	hbriet o/o	hb/criet	vol μ ³	K. I.	totaal eiwit o/100	„gecor- rigeerd” eiwitgeh. o/o*	serum- ijzer γ %	Ph	totaal CO ₂ gehalte in vol. o/o bij 37° C.
nuchter	4.610.000	94.4	100	45.1	100	2.09	76.8	100	172	7.43	67.6
na 15 min. ..	4.530.000	91.7	97.1	44.8	99.3	2.05	72.4	94.2	93.3	97	63.4
„ 30 „ ..	4.610.000	90.6	96.0	43.8	97.1	2.07	71.9	93.6	95.9	113	64.5
„ 45 „ ..	4.340.000	88.4	93.6	43.0	95.3	2.05	69.2	90.1	89.0	105	59.1

24. Brnd ♂ 25 jaar. 23 Febr. '47. H.M.: 5865.

Diagnose: Reconvalescent pneumonie.

tijd	erythrocyten mm ³	haemogl. hb o/o*	hbriet o/o	hb/criet	vol μ ³	K. I.	totaal eiwit o/100	„gecor- rigeerd” eiwitgeh. o/o*	serum- ijzer γ %	Ph	totaal CO ₂ gehalte in vol. o/o bij 37° C.
nuchter	4.880.000	92.8	100	44.7	100	2.08	74.7	100	102	7.39	64.5
na 15 min. ..	4.780.000	94.9	102.3	46.6	104.3	2.04	78.3	104.6	99.4	104	59.2
„ 30 „ ..	4.650.000	93.8	101.1	45.2	101.1	2.08	77.2	103.3	98.6	72	60.2
„ 45 „ ..	4.440.000	92.8	100.0	45.1	100.9	2.06	76.9	102.9	95.4	102	56.0

SAMENVATTING.

In de voorgaande bladzijden werden de veranderingen nagegaan, die in het roode bloedbeeld kunnen optreden na subcutane injectie van $\frac{3}{4}$ mgr. adrenaline.

In Hoofdstuk I werden de veranderingen ten aanzien van het aantal erythrocyten besproken.

Het aantal erythrocyten in de periphere vaten kan onder verschillende omstandigheden sterk wisselende waarden vertoonen. Na inspanning, arbeid, asphyxie, acute haemorrhagie, emotie en subcutane adrenaline-injectie zijn bij mensch en dier veranderingen, meestal in den zin van een toeneming, beschreven.

Het meerendeel der auteurs meende, na BARCROFT's onderzoekingen over de physiologische beteekenis van de milt als erythrocytenreservoir, de onder deze omstandigheden optredende erythrocytose in hoofdzaak te moeten toeschrijven aan miltcontractie. Voor het dier schijnt deze factor inderdaad van overwegende beteekenis te zijn. Voor den mensch is deze verklaring niet voldoende. De normale menschelijke milt is een relatief zoo klein orgaan, dat deze bij maximale contractie geen sterkere toeneming van het erythrocytengehalte kan veroorzaken, dan ongeveer 200.000 erys per mm^3 , terwijl een sterkere toeneming, ook bij volkomen normale individuen, frequent is.

De overige organen, die als bloed- of erythrocytenreservoirs voor het tot stand komen van dit verschijnsel in aanmerking zouden kunnen komen, zooals lever, beenmerg en huid, werden besproken.

De in verscheidene gevallen geconstateerde daling van het erythrocytental kan hiermede echter niet verklaard worden.

Op grond van de onderzoekingen van BREDNOW over de veranderingen in het circuleerend plasmavolume en op grond van eigen bepalingen over de veranderingen in het „gecorrigeerde” plasma-eiwitgehalte,

moet waarschijnlijk aan vloeistofbewegingen van bloed naar weefsels en terug, de belangrijkste betekenis worden toegekend.

In Hoofdstuk II worden de veranderingen ten aanzien van de grootte, den vorm en van den kleurindex der erythrocyten besproken. Samen met het aantal erythrocyten werden het haemoglobinegehalte en de haematocriet bepaald, waaruit het gemiddeld celvolume en de kleurindex konden worden berekend. Hierbij bleek, dat het gemiddeld celvolume en de kleurindex duidelijke veranderingen kunnen vertoonen en wel in dien zin, dat bij een stijging van het aantal erythrocyten het gemiddeld celvolume kleiner wordt en de kleurindex afneemt, terwijl bij een dalend aantal erythrocyten het gemiddeld celvolume groter wordt en de kleurindex stijgt. De gevonden veranderingen bleken statistisch reëel te zijn.

Ook in de literatuur zijn enkele mededeelingen van soortgelijke strekking gevonden, zonder dat de auteurs hieraan eenige beschouwing vastknoopen. Alleen IZQUIERDO en CANNON, de erythrocytentoeneming na emotie bestudeerende, meenen dat dit verschijnsel berust op uitspersing van kleinere erythrocyten uit de milt. Deze verklaring kan niet juist zijn, daar miltloozen hetzelfde verschijnsel vertoonen, voorts omdat met deze hypothese de daling van het aantal erythrocyten niet verklaard wordt en ten slotte omdat, als deze verklaring juist zou zijn, de uitgestorte resp. weggezeefde erythrocyten een abnormaal klein volume zouden moeten hebben.

De veranderingen in het gemiddeld celvolume berusten op een volume-verandering van alle erythrocyten over de geheele linie. In par. I blijkt, met de methode der vriespuntsverlaging, dat er veranderingen in den totalen osmotischen druk van het bloed optreden, die in groote lijnen parallel gaan met de volumeveranderingen der erythrocyten en die deze volume veranderingen kunnen verklaren.

Verder wordt besproken waarom in Hoofdstuk I de veranderingen in het aantal erythrocyten vergeleken werden met die in het „gecorrigeerd” plasma-eiwitgehalte. Wanneer n.l. de erythrocytentoeneming geheel of gedeeltelijk berust op een uittreden van vocht uit de bloedbaan naar de weefsels dan zal het plasma-eiwitgehalte stijgen. Wanneer hiermede echter een kleiner worden van de erythrocyten gepaard gaat, zal door vochtuittreding uit de erythrocyten deze eiwitstijging geheel of gedeeltelijk gemaskeerd kunnen worden. Het is dus noodig hiervoor een correctie aan te brengen. Wanneer dit gebeurt, dan blijkt

het aanvankelijk grillig verloopende plasma-eiwitgehalte grootendeels met het erythrocytengehalte parallel te gaan. Verder vinden we een duidelijke negatieve correlatie tusschen het „gecorrigeerd” eiwitgehalte en het gemiddeld celvolume.

Op grond van mededeelingen in de literatuur over de *gelijke* veranderingen, die optreden zoowel in het bloed als in de lymphen aanzien van het eiwitgehalte, van den osmotischen druk en van verschillende andere bestanddeelen moet worden aangenomen, dat het geheele mechanisme, zooals dit tot nu toe besproken werd, als volgt moet worden verklaard:

De stofwisseling der weefsels wordt door adrenaline verhoogd. Door het ontstaan van katabole stofwisselingsproducten krijgen de weefsels een hogere moleculaire concentratie, met als gevolg een vochtbeweging uit bloed en lymphen naar de weefsels, waardoor bloed en lymphen geconcentreerder worden. Omgekeerd zullen katabole producten een beweging van de weefsels naar bloed en lymphen maken, waardoor deze nog verder in osmotischen druk zullen stijgen. Niet alleen de toeneming van het aantal erythrocyten door vochtonttrekking, ook de verkleining der erythrocyten door den hooger osmotischen druk én de paralleliteit van deze beide verschijnselen zijn hiermede verklaard. Miltcontractie resp. lediging van andere bloeddepôts zullen deze erythrocytenstijging nog accentueeren. In de herstelphase zal het omgekeerde plaatsvinden.

Ook wijzigingen in de Ph en in de CO_2 spanning van het bloed kunnen veranderingen van het erythrocytenvolume teweegbrengen. Inderdaad treden na adrenaline-injectie zoowel in de Ph als in de CO_2 spanning veranderingen op. Deze zijn echter gering en het blijkt, dat zij ten opzichte van de veranderingen in den osmotischen druk slechts een ondergeschikte rol spelen.

De wijzigingen in de erythrocytengrootte berusten voornamelijk op veranderingen in de erythrocytendikte.

Evenals voor het gemiddeld celvolume, geldt voor den kleurindex, dat een toeneming van den kleurindex berust op een toeneming van de hoeveelheid haemoglobine in alle erythrocyten en dat bij een kleiner worden van den kleurindex de hoeveelheid haemoglobine in alle erythrocyten afneemt. De vragen, waar in het eerste geval het haemoglobine vandaan komt, resp. waar het in het tweede geval blijft én de vragen of de volumeverandering van de erythrocyten, dan wel de

wijziging in het haemoglobinegehalte primair is, konden op grond van de in die richting ingestelde experimenten niet worden beantwoord.

In Hoofdstuk III worden enkele woorden gewijd aan de z.g. „omgekeerde” werking van adrenaline, zulks in verband met het verschijnsel, dat adrenaline nu eens een stijging, dan weer een daling van het erythrocytental teweeg brengt. Dit verschijnsel is blijkens mededeelingen in de literatuur reeds vaker geconstateerd maar een bevredigende verklaring werd tot nu toe niet vermeld. Er worden enkele korte aanhalingen uit de literatuur weergegeven, die dit omkeer-effect voor andere adrenaline-werkingen beschrijven, speciaal wat de werking op den bloeddruk en op de vaattonus betreft. Hieruit kan echter evenmin een verklaring voor het omkeer-effect ten aanzien van de erythrocyten worden verkregen.

In Hoofdstuk IV worden de gebruikte technieken besproken en een overzicht gegeven van de in dit geschrift verwerkte proefuitkomsten.

SUMMARY.

In the foregoing pages the changes have been investigated, which may present themselves after subcutaneous injection of $\frac{3}{4}$ mgr. adrenaline.

In chapter I the changes in regard to the number of erythrocytes were dealt with. The red-cellcount in the peripheric vessels may show under different circumstances strongly changing values. After exercise, asphyxie, acute bleeding, emotion and subcutaneous adrenaline injection, alterations with man and animal have been described, mostly in the sense of an increase. According to the opinion of the greater part of the authors, after BARCROFT's researches regarding the physiological significance of the spleen as a store of erythrocytes, the erythrocytosis appearing under these conditions, must be ascribed to contraction of the spleen. As far as the animal is concerned, this factor seems indeed to be of predominating significance. As regards man this explanation is not sufficient. The normal human spleen is relatively

so small that with maximal contraction no larger increase of the red-cellcount can be achieved than about 200.000 erythrocytes per mm^3 , whereas a stronger increase also with quite normal individuals is frequently observed.

The remaining organs, which as blood- or red-cellstores might come into consideration as a cause for this effect, such as the liver, bonemarrow and skin, were further discussed.

The decrease however in the number of erythrocytes, stated in various cases, cannot be declared herewith.

In consequence of the researches of BREDNOW regarding the changes in the circulating plasmavolume and regarding to own determinations of the changes in the „corrected” plasma-proteincontent, the main significance must probably be ascribed to water-exchange from blood to tissues vice-versa.

In chapter II we dealt with the changes regarding the size, the shape and the haemoglobinecontent of the erythrocytes. Together with the red-cellcount, the haemoglobincontent and the haematocrite were defined, from which the average cellvolume and the colour-index could be calculated. It appeared from this, that the average cellvolume and the colour-index can show distinct alterations, in this sense that with an increase in the red-cellcount the average cellvolume decreases and the colour-index falls, whereas with a decreasing number of erythrocytes the average cellvolume increases and the colour-index rises. The changes stated proved to be statistically real.

In the literature too, some communications of similar tendency have been found, without however any considerations made to it by the authors. Only IZQUIERDO and CANNON, studying the emotional polycythemia, are of the opinion, that this increase is attributable to pressing of smaller erythrocytes out of the spleen. This explanation however cannot be correct, because

- a. people without a spleen show the same effect.
- b. with this hypothesis the decrease of the red-cellcount cannot be explained.
- c. if this explanation should be correct the erythrocytes poured out resp. sieved out should have an abnormal small volume.

The changes in the average cellvolume rest on a change in the volume of all erythrocytes over the whole line. As ascribed in par. I

it was found with the cryoscopical method, that changes appear in the total osmotic pressure of the blood, which in general correlate with the alterations in the red-cellvolume and which can explain these.

Furthermore mention is made why in Chapter I the changes in the red-cellcount have been compared with these in the „corrected” plasma-proteincontent. Viz., when the increase of the number of erythrocytes partially or totally is due to water-exchange between blood and tissues, the plasma-proteincontent will rise. However if this coincides with a decrease in the red-cellvolume, this proteinrise may be concealed wholly or partially by a departure of fluid out of the erythrocytes. So it is necessary to supply a correction therefor. If this is done it appears, that the plasma-proteincontent for the greater part correlates with the red-cellcount. Furthermore we find a distinct negative correlation between this „corrected” plasma-proteincontent and the average cellvolume.

Founded on publications in literature regarding the *equal* changes, that appear in the blood as well as in the lymph as to the proteincontent, the osmotic pressure and the composition of various other ingredients it should be assumed that the whole mechanism such as this has been described above must be declared as follows:

The metabolism of the tissues is raised by adrenaline. Following the formation of catabolic metabolites the tissues obtain a higher molecular concentration and consequently a fluid movement takes place from blood and lymph to the tissues by which process blood and lymph are being concentrated. On the other hand, catabolic products will make a reverse movement from the tissues to blood and lymph, by which these will rise further in osmotic pressure. Not only the increase of the red-cellcount by fluidextraction, but also the decrease of the red-cellvolume by the higher osmotic pressure and the correlation of both these phenomenons are declared herewith. Contraction of the spleen resp. emptying of other blooddepots will further accentuate this polycythemia. During the recovery the reverse will take place.

Also changes in the Ph and in the CO_2 tension of the blood can induce changes in the red-cellvolume. Indeed after subcutaneous injection of adrenaline in the Ph as well as in the CO_2 tension changes may occur. These however are only slight and it appears, that these changes in comparison to the alterations in the osmotic pressure only play a subordinate part.

The alterations in the volume of the erythrocytes are founded principally on changes in the red-cellthickness.

Such as was stated for the average red-cellvolume the increase of the colour-index is due to an increase of the quantity of haemoglobin in all erythrocytes, whereas with a decrease in the colour-index the quantity of haemoglobin in all erythrocytes diminishes. On the ground of our investigations it was not possible to answer the questions from where comes the haemoglobin in the first case resp. where it goes to in the second case, neither whether the change in the volume or the change in the haemoglobincontent is primary.

In Chapter III some words were said of the so-called „reversal action” of adrenaline, in connection with the fact that adrenaline one time causes a rise, then again a fall in the number of erythrocytes. According to reports in literature, this phenomenon has been stated already a few times more but a rational explanation has not been given so far. Some short references of literature are being given, which describe this reversal of action for other effects of adrenaline especially as regards the effect on blood pressure and capillary tone. However neither from this an explanation can be obtained as for the reversal action of adrenaline on erythrocytes.

In chapter IV the methods used are described and a survey of the experiments is given.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR.

- E. ABDERHALDEN & G. ROSKE, Die Bedeutung der Milz für Blutmenge und Blutzusammensetzung. *Pflügers Archiv.* 216, 308.
- L. B. AREY & J. P. SIMONDS, The relation of the smooth muscle in hepatic veins to shock phenomena. *The anatom. Record.* 1920, 18, 219.
- L. ASCHOFF, *Pathologische Anatomie.* Verl. Fischer. Jena.
- R. AUVERGNAT & A. BAÏSSET, L. BUGNARD & L. CHARLET, Variations de la lactacidémie dans certaines conditions pharmacodynamiques *C. R. de la Soc. de Biol.* 1942, 136, 219.
- M. BACK & K. M. COGAN & A. E. TOWERS, Functional oedema in frog's muscle *Proc. Roy. Soc. London* 1915, B. 88, 544.
- J. BARCROFT, Neue Milzforschungen, *Die Naturwissenschaften* 1925, 325.
- J. BARCROFT, A. BENATT, C. E. GREESON & Y. NISIMARU, The rate of the bloodflow through cyanosed skin. *Journ. of Physiol.* 1931, 73, 344.
- J. BARCROFT & T. KATO, The effect of functional activity upon the metabolism, bloodflow and exsudation in organs. *Proc. Roy. Soc. London* 1915, b. 88, 541.
- J. BARCROFT & L. T. POOLE, The blood in the spleen pulp. *Journ. of Physiol.* 1927/8 64, 23.
- J. BARCROFT & J. G. STEPHENS, Observations upon the size of the spleen. *Journ. of Physiol.* 1927/8 64, 1.
- C. H. BEHR, Adrenal-leucocytose als Funktionsprobe des leukopoetischen Systems. *Zeitschr. f. d. klin. Medizin* 1939, 136, 219.
- ED. BENHAMOU, *Exploration fonctionnelle de la rate.* Ed. MASSON 1933.
- B. BERGENHEM & R. FÄHRAEUS, Die Bedeutung der Endopause des Blutes im Organismus in besonderen Hinblick auf die Eigenschaften des Milzblutes und die Reservoirfunktion der Milz. *Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med.* 1936, 97, 576.
- L. BINET & A. ARNAUDET, Recherches expérimentales sur le sang veineux de la rate. *Déductions physiologiques.* *Bull. Mem. Soc. Med. des Hopit. de Paris,* 1928, 11, 1493.
- L. BINET, A. STROHL & B. FOURNIER, Réponse de la rate à la dépression barométrique. Sur la polyglobulie des altitudes. *C. R. d. l. Soc. de Biol.* 1927, 97, 148.
- FIL. BOTTAZZI, Osmotischer Druck und elektrische Geleitfähigkeit der Flüssigkeiten der einzelligen, pflanzlichen und tierischen Organismen. *Ergebnisse d. Physiol.* 1908, 7, 161.

- W. BREDNOW, Beeinflussung der zirkulierenden Blutmengen und der Blutverteilung durch Physikalische und Pharmakologische Massnahmen. Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med.
- I. Einfluss der Kohlensäure Atmung 1930, 73, 557.
 - II. Einfluss der Übertventilation 1930, 74, 224.
 - III. Einfluss von Adrenalin, Histamin und Pituitrin 1931, 78, 177.
- C. BRENTANO, Über die Beziehungen der Kreatinurie zum Muskelglykogen beim Menschen. Zeitschr. f. d. Klin. Med. 1932, 120, 249.
- A. J. P. v. D. BROEK & J. BOEKE & J. A. J. BARGE, Leerboek der beschrijvende Ontleedkunde van den mensch. Uitg. Oosthoek, Utrecht.
- W. B. CANNON & H. LYMAN, The depressor effect of adrenalin on arterial pressure Am. Journ. of Physiol. 1912—'13, 31, 376.
- J. A. COLLAZO & J. PUYAL, Adenalinwirkung auf die Blutmilchsäure. Klin. Wochenschrift, 1932, 1947.
- J. B. COLLIP, Osmotic pressure of Serum and Erythrocytes in various vertebrate types as determined by the cryoscopic method. Journ. of Biol. Chemistry 1920, 42, 207.
- E. COOKE, Experiments upon the osmotic properties of the living frog's muscle. Journ. of Physiol. 1898, 23, 137.
- C. F. CORI & G. T. CORI, The mechanism of epinephrine-action.
- I. The influence of epinephrine on the carbohydrate metabolism of fasting rats with a note on new formation of carbohydrate. Journ. of Biol. Chemistry 1928, 79, 309.
- C. F. CORI & G. T. CORI & K. W. BUCHWALD.
- VI. Changes in bloodsugar, lactic acid and bloodpressure, during continuous intravenous injection of epinephrine. Am. Journ. of Physiol. 1930, 93, 273.
- H. H. DALE, W. BAUER, L. T. POULSSON & D. W. RICHARDS. The control of the circulation through the liver. Journ. of Physiol. 1932, 74, 343.
- H. T. DEELMAN. Leerboek der Pathologische Anatomie, 1947, Erven BOHN, Haarlem.
- H. EPPINGER, Die Bedeutung der Blutdepots für die Pathologie. Klin. Wochenschrift, 1933, 5.
- E. ERNST & L. SCHEFFER, Untersuchungen über Muskelkontraktion. Pflügers Archif 1928, 220, 655.
- G. D'ERRICO & J. JAPPELLI, Over lymphogenese (Ital.), Archivio di Fisiologia 1927, 4, 315.
- W. O. FENN, R. H. KOENEMANN, B. V. FAVATA & E. T. SHERIDAN, The role of lactic acid in the movements of potassium. Am. Journ. of Physiol. 1940, 131, 494.
- B. A. FLESCHÉ, L. B. WINKELSTEIN, F. H. SCOTT, The spleen and bloodconcentration. Am. Journ. of Physiol. 1930, 93, 649.
- M. FRENKEL, J. GROEN, A. F. WULLEBRANDS, Daling van het serumkalium gepaard gaande met verschijnselen van gegeneraliseerde spierparalyse en een typisch cardiovasculair syndroom tijdens de behandeling van het coma diabeticum. N. T. voor Geneesk. 1947, in druk.

- L. S. FRIDERICIA, Exchange of chloride ions and carbondioxyde between blood-corpuscles and bloodplasma. *Journ. of Biol. Chemistry*, 1920, 42, 245.
- A. H. GARRER, Over serumijzerbepalingen in de kliniek. Diss. 1943, Amsterdam.
- L. GOODMAN & A. GILMAN, The pharmacological basis of therapeutics. 1945, 406, McMILLAN, New-York.
- L. GORECZKY & F. HÉTHELYI, Über den kolloid-osmotischen Druck des Depot-serums der Milz. *Biochem. Zeitschrift* 1942, 311, 15.
- E. GORTER & W. C. DE GRAAFF, *Klinische diagnostiek* 1941, Leiden.
- H. W. GREGG, B. R. LUTZ & E. C. SCHNEIDER, The changes in the content of hemoglobin and erythrocytes of the blood in man during short exposure to low oxygen. *Am. Journ. of Physiol.* 1919—1920, 50, 216.
- H. J. HAMBURGER, Einfluss des respiratorischen Gaswechsels auf das Volum und die Form der rothen Blutkörperchen. *Zeitschr. f. Biologie* 1897, 35, 252.
- A. C. HAMPSON & M. MAIZELS, The effect of variations in Ph on the volume of red cells. *Journ. of Physiol.* 1926/7, 62, xvi.
- G. A. HARROP & R. L. WATERFIELD, The Effect of Posture on the Composition and volume of the blood and its selective diffusion into the lymphspaces. *Journ. of Physiol.* 1930, 70, xxxii.
- A. HEMINGWAY & R. J. S. McDOWALL, The chemical regulation of capillary tone. *Journ. of Physiol.* 1926/7, 62, 166.
- O. M. HENRIQUES, Über Carbhämoglobin. Über die „Dissoziation des CO₂“ *Erg. der Phys.* 1929, 28, 639.
- J. W. HOLLER, Potassium deficiency occurring during the treatment of diabetic acidosis. *J. A. M. A.* 1946, 131, 1186.
- W. HUECK, Die Milz als Blutbehälter. *Krankheitsforschung* 1926, 3, 468.
Die normale menschliche Milz als Blutbehälter. *Verhandlungen der Deutschen Pathol. Gesell.* 1928, 6.
- J. J. IZQUIERDO & W. B. CANNON, Emotional polycythemia. *Am. Journ. of Physiol.* 1928, 84, 545.
- J. J. DE JONG, Onderzoekingen over de beteekenis van den kleurindex van het bloed. *Geneesk. Bladen* 1925, 24ste Reeks 139.
- R. G. KENNEDY & G. H. WHIPPLE, The identity of muscle hemoglobin and blood-hemoglobin. *Am. Journ. of Physiol.* 1926, 76, 685.
- F. KIENLE & V. MALAMANI, Experimentelle Untersuchungen über die Rolle der Milzkontraktion für das perifer Blutbild. *Zeitsch. f. d. Gesam. Exp. Med.* 1941, 108.
- P. D. LAMSON, The rôle of the liver in acute polycythemia. *Journ. of Pharmacol.* 1917, 9, 129.
- E. LAUDA, Die Physiologie der Milz. 1933, URBAN & SCHWARZENBERG, Wien.
- E. LEHNARTZ, Einführung in die Chemische Physiologie, 1942, SPRINGER, Berlin.
- J. J. VAN LOGHEM, *Algemeene Gezondheidsleer*, 1935, Amsterdam, blz. 41 e.v.
- C. LOVATT EVANS, *Principles of human physiology*, 1945, CHURCHILL, London.
- C. LOVATT EVANS, CHIAO TSAI & F. J. YOUNG, The action of adrenaline on glycogen distribution in the cat. *Journ. of Physiol.* 1931, 73.
- O. H. LOWRY & TH. H. HUNTER, The determination of serumproteinconcentration with a gradient tube, *Journ. of Biol. Chemistry*, 1945, 159, 465.

- G. v. LUDÁNY & E. SARFY, Weitere Untersuchungen über das Depotserum der Milz, *Zeitschr. f. d. Gesam. Exp. Med.* 1941, 108, 223.
- R. MARGARIA, The vapour pressure of normal human blood. *Journ. of Physiol.* 1930, 70, 417.
- F. N. MARTIN, Comparison of the changes in serumglucose, serumpotassium and bloodpressure after epinephrine. *Proc. of the Soc. f. Exp. Biol. a. Med.* 1945, 59, 1.
- H. E. MARTIN, Physiological leucocytosis. *Journ. of Physiol.* 1932, 75, 113.
- H. MARX, *Der Wasserhaushalt*. 1935, SPRINGER, Berlin.
- H. MAUTNER & E. P. PICK, Über die durch Schockgifte erzeugten Zirkulationsstörungen.
 II. Das Verhalten der überlebenden Leber. *Bioch. Zeitschr.* 1922, 127, 72.
 III. Der Einfluss der Leber auf Blutdruck und Schlagvolum *Arch. f. Exp. Pathol. und Pharma* 1929, 142, 271.
- R. MEYER—BISCH, F. GÜNTHER & D. BOCK, Untersuchung an der Brustgang-lymphe des Hundes. Über den Einfluss des Insulins und Adrenalins. *Pflügers Archiv* 1926, 211, 341.
- R. MEYER—BISCH & F. GÜNTHER, Physiologie und Pathologie der Lymphbildung. *Erg. der Physiologie.* 1926, 25, 574.
- R. MOND, Umkehr der Anionenpermeabilität der roten Blutkörperchen in eine elektive Durchlässigkeit für Kationen. *Pflügers Archiv* 1927, 217, 618.
- L. NANNINGA, Fibrinogen preparation, photo-electric determination etc. *Archiv. Néerland. de Phys.* 1946, 28, 241.
- H. A. W. NIJVELD, Onderzoek naar de eigenschappen en de structuur van Sulfhemoglobine. *Diss.* 1942, Amsterdam.
- A. OBERNIEDERMAYR, Der Weg des Blutes durch die Hundemilz. *Krankheitsforsch.* 1926, 3, 476.
- OSTWALD—LUTHER, *Physiko-Chemische Messungen*. Leipzig 1920.
- J. P. PETERS, Water Exchange, *Physiological Reviews* 1944, 24, 491.
- E. PONDER, The mammalian red cell and properties of haemolytic systems. *Borntraeger* 1934, Berlin.
- H. POPPER, Über Drosselvorrichtungen an Lebervenen. *Klin. Wochenschrift* 1931, 46, 2129.
- M. F. DE RAADT, De ijzerstofwisseling, *Klinische waarnemingen over het serum-ijzer*. *Dissertatie Utrecht* 1942.
- A. RADOSAVLJEVIĆ & M. SEKULIĆ, Über die Beziehung der Adrenalin-erythrozytose und -lymphozytose zur Milz und ihre Diagnostische Verwertbarkeit. *Wiener Archiv f. Innere Med.* 1930, 20, 81.
- H. REIN, Die Blutreservoirs des Menschen. *Klin. Wochenschrift* 1933, 1.
- H. REIN, Über die Physiologischen Aufgaben des Adrenalins als Kreislaufhormon. *Verhand. d. D. Gesell. f. Kreislaufforschung* 1937/8, 10—11, 27.
- H. REIN, W. GRAB & S. JANSSEN, Über die Leber als Blutdepot. *Klin. Wochenschrift* 1929, 2, 1539.
 Über die Grösse der Leberdurchblutung. *Zeitschr. f. Biologie* 1929, 89, 324.
- F. J. W. ROUGHTON, Recent work on Carbondioxide transport by blood. *Physiological Reviews* 1935, 15, 242.

RUSZNYÁK, Geciteerd naar L. NANNINGA.

P. SCHENK, Die Adrenalinwirkung auf das Blut des Menschen und ihre Beziehung zur Milzfunktion.

I. Med. Klinik 1920, 16, 279.

II. Med. Klinik 1920, 16, 309.

A. SCHEUNERT & C. MÜLLER, Einfluss von Bewegung und sportlicher Höchstleistung auf die Blutbeschaffenheit des Pferdes. Pflügers Archiv. 1926, 212, 468.

A. SCHEUNERT & FR. W. KRZYWANIEK.

I. Über reflektorisch geregelte Schwankungen der Blutkörperchenmenge. Pflügers Archiv. 1926, 212, 477.

II. Über die Beziehungen der Milz zu den Schwankungen der Menge der roten Blutkörperchen. Pflügers Archiv. 1927, 215, 187.

E. C. SCHNEIDER & L. C. HAVENS, Changes in the blood after muscular activity and during training. Am. Journal of Physiol. 1915, 36, 239 en 380.

H. SCHWARZ, Einwirkung des Adrenalins auf den Kaliumgehalt des Blutserums Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharmacol. 1935, 177, 628.

F. H. SCOTT & E. T. HERRMANN & A. N. SNELL, Factors influencing the interchange of fluid between blood and tissue spaces. Am. Journ. of Physiol. 1917, 44, 313.

F. H. SMIRK, Changes in the bloodcomposition of unanaesthetized rabbits following the ingestion of water and saline. Journ. of Physiol. 1932, 75, 81.

B. A. McSWINEY & G. L. BROWN, Reversal of action of adrenaline. Journal of Physiol. 1926/7, 62, 52.

A. VANNOTTI & TH. SIEGRIST, Haemoglobinsatz und Knochenmarkstätigkeit an Hand von Untersuchungen über die Blutfarbstoffbildung in vitro. Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med. 1941, 108, 336.

G. H. WHIPPLE, Hemoglobin of the striated muscle.

I. Variations due to age and exercise. Am. Journ. Phys. 1926, 76, 693.

II. Variations due to anaemia and paralysis. Am. Journal of Physiol. 1926, 76, 708.

E. WOLLHEIM, Zur Funktion der subpapillären Gefäßplexus in der Haut. Klin. Wochenschrift 1927, 2134.

E. WOLLHEIM, Die Blutreservoir des Menschen. Klin. Wochenschrift 1933, 12.

H. YANAGAWA, On the secretion of lymph. Journ. of Pharmacol. 1917, 9, 75.



